Estudos de Utilização de MEDICAMENTOS

Noções Básicas

Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

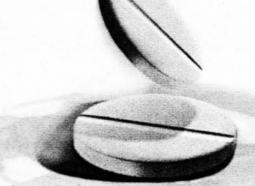
coordenadora

Estudos de Utilização de MEDICAMENTOS

Noções Básicas

Estudos de Utilização de MEDICAMENTOS

Noções Básicas

1ª Reimpressão

Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

coordenadora

ISBN: 85-85676-89-2

1ª Edição: 2000
1ª Reimpressão: 2002

Capa, Projeto Gráfico e Editoração Eletrônica:
Angélica Mello
1ª Revisão:
Flávia Carvalho Rocha de Albuquerque
Copidesque, Preparação de Originais e Revisão:
M. Cecilia Gomes Barbosa Moreira
Supervisão Editorial:
Fernanda Veneu

Catalogação-na-fonte
Centro de Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca Lincoln de Freitas Filho

C355e Castro, Claudia Garcia Serpa Osorio de (coord.)
Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas / Coordenado por Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2000.
92p., tab.

1.Uso de medicamentos. 2.Farmacoepidemiologia. 3.Países em desenvolvimento.

CDD - 20.ed. – 615.4

2002
EDITORA FIOCRUZ
Av. Brasil, 4036 – 1º andar – sala 112 – Manguinhos
21040-361 – Rio de Janeiro – RJ
Tels: (21) 3882-9039 e 3882-9041
Telefax: (21) 3882-9006
http://www.fiocruz.br/editora
e-mail: editora@fiocruz.br

Autores

Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro (Coord.)

Farmacêutica, mestre em Ciências Farmacêuticas (UFRJ), doutoranda em Saúde da Criança e da Mulher (Fiocruz) e pesquisadora do Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) e do Núcleo de Assistência Farmacêutica (NAF/Ensp/Fiocruz)

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui

Farmacêutica, mestre e doutoranda em Saúde Coletiva (Instituto de Medicina Social/Uerj), pesquisadora do Núcleo de Assistência Farmacêutica (NAF/Ensp/Fiocruz) e coordenadora do Curso de Farmácia da Universidade Estácio de Sá (RJ)

Maurício Abreu Pinto Peixoto

Médico, mestre e doutor em Medicina (UFRJ) e professor adjunto do Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde (Nutes/UFRJ)

Selma Rodrigues de Castilho

Farmacêutica, mestre e doutora em Engenharia Biomédica (Coppe/UFRJ) e professora assistente da Faculdade de Farmácia da UFF

Vera Lucia Luiza

Farmacêutica, mestre em Farmácia Hospitalar, doutoranda em Saúde Pública (Fiocruz) e pesquisadora do Hospital Evandro Chagas (Fiocruz) e do Núcleo de Assistência Farmacêutica (NAF/Ensp/Fiocruz)

Sumário

Prefácio

Na história recente do Brasil, a questão dos medicamentos nunca esteve tão presente nas agendas do setor saúde das três esferas de governo que compõem o SUS. Tampouco esteve tão presente no dia-a-dia do cidadão, invadindo os orçamentos familiares, obrigando a decisões quanto à utilização de determinados medicamentos indispensáveis à preservação da saúde.

Assistimos a reajustes vertiginosos de preços em medicamentos de uso contínuo, à instalação de mais uma CPI, a denúncias de falsificação de medicamentos, cartéis, monopólios e oligopólios, *dumping*, ao acirramento do processo de nossa dependência nos processos farmoquímicos, aos conflitos e aos jogos de interesse presentes nesse setor de tão elevada complexidade e interdisciplinaridade, com interesses cada vez distantes dos da população.

Nesse contexto, não apenas no Brasil, torna-se necessário que decisões e ações governamentais sejam respaldadas por embasamentos técnicos, estudos-piloto, indicadores de avaliação e outras modalidades presentes no exercício acadêmico.

De um modo acessível e coerente, os autores ressaltam acertadamente a importância dos EUM, a importância de estratégias diferenciadas para promover listas de medicamentos essenciais e de formulários terapêuticos como instrumentos que levem ao uso racional dos medicamentos colocados nos serviços de saúde. A importância destas estratégias nos países em desenvolvimento e uma análise no contexto brasileiro complementam os aspectos gerais discutidos nos primeiros capítulos.

Todos os caminhos da assistência farmacêutica e da política nacional de medicamentos apontam para a necessidade de sua inserção radical nas ações de saúde, para a otimização de recursos e, em especial, para a necessidade de implementar medidas objetivando promover, nos serviços de saúde, o uso racional de medicamentos.

Estudos qualitativos e quantitativos abordando consumo de medicamentos são revistos pelos autores, confrontando a adequação e aplicabilidade dos mesmos diante das realidades e necessidades dos serviços de saúdes.

Discutem-se, também, aspectos metodológicos, práticos e sua adequação frente a distintas realidades. Entretanto, em todos os momentos, fica claro que os objetivos a alcançar estão centrados na busca pela qualidade na assistência à saúde e na inserção do papel do farmacêutico nesta luta permanente, que, em última instância, consiste em viabilizar o modelo de atenção que assegure a saúde como direito de todos.

Farmacoepidemiologia e farmacovigilância, que incluem aspectos como perfil de segurança, são disciplinas que temos de incorporar à prática cotidiana. Estudos experimentais e ensaios clínicos controlados cada vez mais devem se contrapor ao "esforço incansável da indústria que investe de maneira maciça em propaganda para vender o produto". São as regras do capitalismo: o mercado atua como regulador da oferta e da demanda, ao passo que o sistema de farmacovigilância, as reações adversas aos medicamentos são sempre relegados a planos de interesses secundários.

Independente de se tratar de estudos quantitativos, estes metodologicamente simples, ou estudos qualitativos, os autores concluem que a força que têm reside na grande variedade e que sua função sanitária está mais do que justificada.

Os EUM precisam não apenas ser mais bem conhecidos e divulgados em relação a fundamentação e paradigma, mas, sobretudo, é preciso que a leitura deste livro incentive unidades acadêmicas e serviços de saúde a iniciarem pequenos estudos de caráter local. Desta maneira, estaremos todos contribuindo para evidenciar o papel dos medicamentos como insumos necessários às ações de saúde, racionalizando custos e aprimorando a qualidade e a resolutividade de nosso sistema de saúde. Não tenho dúvidas da contribuição que os autores deste livro aportaram nesse sentido.

Não apenas pela importância no contexto político vigente, pela atualidade e relevância do tema em questão, mas também pelo fato de conhecer os autores deste livro, sua garra, sua trajetória profissional e seu elevado compromisso social, fazer o prefácio representa, ao mesmo tempo, satisfação e desafio.

A satisfação está explícita: torna-se desnecessário dizer da contribuição que os autores trazem para o atual processo de implementação de uma assistência farmacêutica que envolve distintos níveis de complexidade. Desnecessário também afirmar que este livro passa a ser leitura obrigatória para todos os que pretendem contribuir na promoção do Uso Racional de Medicamentos.

O desafio de prefaciar este livro é procurar apreender o profundo conteúdo técnico de um texto escrito a dez mãos e inseri-lo no contexto de ações capazes de ser implementadas em um país com dimensões continentais como o Brasil.

Jorge Antonio Zepeda Bermudez

Coordenador do Núcleo de Assistência
Farmacêutica (Naf/Ensp/Fiocruz)
e Presidente do Instituto Vital Brazil

Apresentação

Quando defendi a dissertação de mestrado na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, o professor e toxicologista Francisco José Roma Paumgartten, integrante da banca examinadora, há muito envolvido em pesquisa e regulamentação no campo de medicamentos no Brasil, sugeriu a publicação de parte do trabalho sob forma de livro. A obra deveria ser um manual de consulta sobre os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), com a proposta de atender aos alunos e profissionais que desejassem ingressar no campo da farmacoepidemiologia.

Felizmente, a idéia, tendo tomado impulso, formalizou-se com a redação de um primeiro formato, no qual contribuíram decisivamente Selma Castilho e Maurício Peixoto, à época meus orientadores. Após avaliação, no entanto, sugeriu-se a ampliação do trabalho. Para tanto, afortunadamente, pudemos contar com a colaboração de Vera Lúcia Luiza e Gabriela Mosegui, colegas no Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (NAF/Ensp). A jornalista Flávia de Albuquerque ajudou a redigir um texto palatável, em ambos os momentos de sua construção.

Em nosso trabalho diário no NAF, sentimos a necessidade de produzir e publicar textos na área da farmacoepidemiologia, um campo de estudos relativamente novo para os farmacêuticos brasileiros. Entendemos que essa é uma estratégia extremamente válida, não só como meio de difusão de conhecimentos, mas também, e principalmente, como modo de envolver nossos colegas nesse novo e desafiador campo de atuação profissional. Nas palavras dos professores Gianni Tognoni e Per Knut Lunde, os estudos de farmacoepidemiologia possibilitam a inserção dos farmacêuticos no campo da clínica, sem sem comprometer sua identidade profissional.

Como começar? Na verdade é bem fácil. Sugerimos, logicamente, os EUM. São estudos que todo farmacêutico, qualquer que seja seu tipo de atuação no campo da assistência, pode realizar, desde que tenha instinto e um mínimo de conhecimento bem fundamentado. Dukes, um famoso estudioso da área, afir-

ma que os únicos requisitos verdadeiramente necessários para implemetar os EUM são bom senso, paciência e entusiasmo. Nós, porém, recomendamos mais um: um texto simples, explicativo e metodologicamente são.

Tentamos produzir um pequeno compêndio, claro, conciso e ao mesmo tempo contendo o que consideramos essencial para os iniciantes nos EUM. De modo algum tivemos a pretensão de esgotar o assunto, principalmente tendo em vista a qualidade de outras publicações disponíveis no Brasil, nas quais tivemos o prazer de descobrir esse assunto que nos apaixona, e que citamos continuamente no decorrer do texto.

Esperamos haver cumprido os objetivos a que nos propusemos. Finalmente, agradecemos aos nossos leitores o privilégio de poder oferecer-lhes uma parte, que seja, de um grande bem que possuímos: nosso trabalho.

Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

Coordenadora

Capítulo 1

Uma Nova Disciplina: a farmacoepidemiologia

Estudos como os de Bermudez (1992) e Rozenfeld (1989) aventam que, no Brasil, o uso racional de medicamentos torna-se uma realidade distante, tanto no setor privado quanto no público, seja hospitalar, ambulatorial ou comunitário. Na medida em que as ações de saúde não estão usualmente assentadas sobre informações confiáveis, que possibilitem intervenções adequadas e oportunas, ficam obscurecidos as reais necessidades da população, bem como os resultados das iniciativas sanitárias – entre elas a necessidade e a utilização dos medicamentos.

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece assistência nos níveis primário, secundário e terciário, com a proposta de acesso eqüitativo a toda a população. A atenção primária é deficiente, sobrecarregando os demais níveis de assistência e causando um incremento nos custos, boa parte dos quais com medicamentos.

Cabem, ao Serviço de Farmácia e aos seus integrantes, de acordo com suas atribuições intrínsecas, a responsabilidade e a iniciativa de suscitar e esclarecer questões relacionadas ao uso de medicamentos, verificando se há tendência racionalizadora (Castilho, 1992).

No esforço de garantir terapêutica eficaz e segura, o primeiro passo é conhecer, integralmente, os processos de produção do medicamento. Precisa-se dispor, então de perfis quantitativos e qualitativos, detalhados, de fornecimento e consumo, de padrões de prescrição, do grau de implementação de normas para a adequação de uso de fármacos e de avaliação da qualidade da assistência farmacêutica prestada. Sem estas informações, torna-se impossível realizar intervenções objetivas e produtivas para o paciente e para a instituição.

A farmacoepidemiologia, ou epidemiologia do medicamento, surgiu da interseção da farmacologia clínica com a epidemiologia. O final do século XIX e o início do atual caracterizaram-se por uma reviravolta histórica no campo da terapêutica. O arsenal terapêutico, até então, consistia basicamente de poucos fármacos – a maior parte com estrutura e mecanismo de ação totalmente desconhecidos. Do primeiro emprego do salicilato de sódio como antipirético, por Buss em 1875, até o desenvolvimento dos antagonistas do receptor H_2 da histamina, em 1972, por Black, acumulam-se cerca de sete mil patentes de produtos químico-farmacêuticos. Joan-Ramón Laporte, do Instituto Catalão de Farmacologia da Universidade Autônoma de Barcelona, elaborou uma criteriosa retrospectiva do desenvolvimento do arsenal terapêutico no mundo, permitindo uma visão clara e detalhada dos progressos nos últimos cem anos (Laporte et al., 1993).

Aspectos dos medicamentos reconhecidos desde a antigüidade, mas nunca sistematicamente abordados, como o perfil de segurança, passaram a merecer consideração. Com a intensificação do uso surgiram episódios de morbi-mortalidade. Em 1937 registra-se a morte de dezenas de crianças pelo uso do xarope de sulfanilamida, quando a substância implicada foi o etilenoglicol, usado como excipiente no produto. O apelo da novidade terapêutica (a possibilidade de administrar sulfa através de formulação pediátrica era um grande avanço), aliado à inexistência de requisitos de segurança nos mecanismos regulatórios aos quais a indústria estava submetida, possibilitou o rápido lançamento do produto no mercado, sem que fossem executados simples testes de toxicidade. A morte desses pacientes marcou a história e ajudou a fomentar novas ações regulamentadoras – que, no entanto, não foram capazes de prevenir novos acontecimentos trágicos.

A partir das décadas de 50 e 60, a curva indicativa de registros de patentes passa a ser logarítmica (Reekie & Weber, apud Laporte et al., 1993). A utilização intensa de novos medicamentos ocasiona outros episódios em que se evidenciam prejuízos à saúde ou até mesmo a morte de indivíduos. No início dos anos 60, utilizada por grávidas, a talidomida causa lesões e mortes de conceptos. Pela primeira vez, a questão da segurança de uso de medicamentos na gestação é levantada, provocando mudanças na legislação. Outros eventos se seguem, como os do practolol, triazure, dietilestilbestrol (Shapiro, 1984; Camargo, Zanini & Ciola-Sanches, 1991). Como explicam Laporte & Tognoni (1989), a partir dos anos 60 e 70, o conceito de medicamento sofre transformações. O

medicamento passa a ser visto como um "elemento problemático", e não apenas como um agente terapêutico, com finalidade de tratamento, prevenção ou diagnóstico. Entende-se, finalmente, que utilizá-lo, ainda que nas condições preconizadas de uso, não afasta a possibilidade de efeitos indesejáveis.

A partir desses acontecimentos, a farmacologia clínica evolui e passa a questionar os próprios métodos de avaliação. Desde os anos 50, a prática médica vem empregando o ensaio clínico controlado (ECC) como padrão ouro do processo de avaliação de um medicamento. Apesar da constatação irrefutável de que o ensaio clínico é um método adequado para a investigação da eficácia, a realidade, segundo Tognoni & Laporte (1993), é que o grau de variabilidade de utilização ao qual se submete o medicamento em diversos países, culturas e práticas médicas é muito grande, desviando os prognósticos das condições idealizadas que os originaram, comprometendo, portanto, qualquer conclusão a priori de sua efetividade.

Qual é o fundamento dos ECC? São estudos experimentais, nos quais preferencialmente utiliza-se uma amostra aleatória ou randomizada, isto é, selecionada ao acaso, de uma população. A população fonte, entretanto, é na verdade uma subpopulação, com características básicas – como idade, sexo, parâmetros corporais, ocupacionais – comuns. A inclusão de um indivíduo no estudo se dá a partir de critérios, definidos previamente pelos pesquisadores, nos quais estão envolvidos requisitos os mais variados, de acordo com o estudo proposto.

Divide-se, então, a amostra selecionada, de forma aleatória, em dois grupos: um grupo-controle e um grupo de teste. Os indivíduos de ambos os grupos podem ainda ser classificados por estratos. As comparações feitas no decorrer do estudo, portanto, serão válidas entre estratos correspondentes do grupo-controle e do grupo teste. Nos ECC, todas – ou praticamente todas – as variáveis da amostra aleatória que se quer estudar são rigidamente controladas. Sobra pouco espaço para surpresas. Como se pode ver, torna-se quase impossível prever as conseqüências do uso real dos medicamentos nas populações, quando avaliados exclusivamente desta forma, durante o processo de desenvolvimento.

Assim, é preciso ter-se em mente as limitações dos ECC, ao se buscar fazer generalizações sobre as conclusões que enunciam. Sua principal limitação reside no fato de que os ECC estão restritos a indivíduos ou a grupos de pacientes. E, como já se viu, a própria natureza do ensaio clínico, controlada, é anátema à prática rotineira da medicina. Por exemplo, estudos para determinação de eficácia e segu-

rança geralmente realizam-se em adultos jovens. Estudos em crianças, mulheres grávidas e idosos contam com empecilhos éticos e legais para sua execução. As exceções se verificam quando se considera absolutamente essencial a participação de um destes grupos, o que não é freqüente (Grahame-Smith & Aronson, 1992).

É prudente lembrar ainda que muitos fármacos são utilizados comunitariamente fora do contexto para o qual foram desenvolvidos. Nos grupos em que o risco terapêutico é maior, esta constatação amplifica os perigos da utilização. Cerca de 60% dos medicamentos utilizados em pediatria podem estar isentos de valor terapêutico, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS – (Matheson, 1991a). Para idosos, gestantes, portadores de patologias paralelas àquela ao qual se destina o medicamento em questão, entre outros, os perigos do uso são grandes. Tanto maior pela desproporção entre o que se pode comprovar e o que, na verdade, se desconhece.

Por outro lado, a extensão do uso de medicamentos é fruto do esforço incansável da indústria, que investe de maneira maciça em propaganda para vender o produto (Pollard, 1993). Os gastos da indústria de medicamentos com propaganda estão em torno de 20 a 30% do preço de venda dos produtos. Gastam-se quantias muito elevadas com promoção de produtos farmacêuticos no Terceiro Mundo, onde existe menor controle da mídia. Muitas vezes, o controle não está relacionado à qualidade do produto da propaganda – o anúncio, a chamada comercial –, mas à veracidade do que se veicula. Em particular, nos referimos aos produtos chamados de venda livre, cuja propaganda é aberta à população. Para estes, a propaganda iguala, na verdade, o medicamento a qualquer outro bem de consumo. As questões terapêuticas são destacadas na medida em que induzem à compra. Empregando como exemplo as associações de fármacos em doses fixas presentes no mercado farmacêutico brasileiro, é expressiva a quantidade de antigripais e antibióticos ineficazes e potencialmente nocivos, cuja propaganda é veiculada livremente (Lexchin, 1997).

Subrepticiamente, no entanto, acontece a propaganda para os medicamentos utilizados por prescrição médica. Neste caso, a propaganda tem como alvo primordial o médico – e, algumas vezes, outro profissional de saúde –, identificado pela indústria como o promotor do consumo. É uma propaganda mais sofisticada, que recorre maciçamente à literatura 'científica' produzida pela

indústria ou financiada pela indústria, propalando as vantagens do produto, não raramente travestido de 'novidade'.

Outra faceta menos sutil desta propaganda direcionada à classe médica é a distribuição de 'amostras grátis', subproduto intencional das visitas dos propagandistas dos laboratórios farmacêuticos a consultórios, ambulatórios, clínicas e hospitais. Entre as muitas estratégias de promoção empregadas pela indústria farmacêutica encontra-se ainda uma forma de 'aliciamento' das mais questionáveis do ponto de vista ético: a distribuição de vantagens, na qualidade de viagens internacionais, bens de consumo variados e serviços, para aqueles que prescrevem, dispensam ou compram em maior escala (Barros, 1995).

Assim, o medicamento, como nova tecnologia em expansão e instrumento de lucro para a indústria, torna-se excelente objeto de estudo, pois congrega, como instrumento terapêutico, duas possibilidades de desfecho mediante seu emprego: de benefício ou de risco, usualmente simultâneos, na dependência de múltiplas variáveis. São necessários, portanto, novos meios de estudar sua utilização e de vigiar as decorrências de seu uso.

Segundo Tognoni & Laporte (1989), a epidemiologia do medicamento e dos tratamentos (farmacoepidemiologia) compreende 'o estudo do uso e dos efeitos' desta tecnologia. Assim definida, a farmacoepidemiologia é composta por duas vertentes complementares que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: a farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos.

Farmacovigilância

O conceito de farmacovigilância, também proposto pelos autores (Tognoni & Laporte, 1989), abrange "a identificação e a avaliação dos efeitos de uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos". A farmacovigilância se preocupa, principalmente, em estudar as reações adversas aos medicamentos (RAM).

Basicamente podem-se monitorar as RAM de duas maneiras: por meio de estudos epidemiológicos clássicos, descritivos ou analíticos – principalmente estudos tipo coorte e caso-controle – e por meio de sistema de notificação

espontânea, o mais utilizado pelos sistemas nacionais. Podem-se conhecer os principais métodos e algumas de suas características principais no Quadro 1. Os sistemas de notificação espontânea são importantes pela capacidade de identificar RAM novas ou inusitadas. Os conjuntos de dados populacionais podem fornecer tendências seculares.

Quadro 1 – Comparação entre as principais técnicas de detecção de reações adversas a medicamentos

	Custo econômico e organizativo	Sensibilidade para a detecção de efeitos raros (freqüência<1/10.000)	Especificidade (ausência de viés)	Número de fármacos incluídos	Detecção de efeitos a longo prazo
Descrição de casos clínicos	+	++++	+	Potencialmente todos	
Estatísticas vitais	+	+++	0	Só os que produzem um efeito indesejável de incidência espontânea muito baixa (p. ex., a talidomida) ou os que são administrados a um grupo específico da população (p. ex., aerosóis com beta-miméticos)	+
Notificação voluntária e análise de série de casos similares	++	+++	++	Potencialmente todos	
Seguimento intensivo de pacientes hospitalizados	++	++	+++	Só os empregados no hospital	0
Estudo caso-controle	++	++	+++	Todos os que são investigados (depende do protocolo)	+++
Estudo de coorte	+++	+	+++	Só o(s) submetido(s) a estudo	++
Ensaio clínico	+++	0	++++	Só o(s) submetido(s) a estudo	0

Fonte: Laporte & Arnau, 1989.

Com a finalidade de relacionar questões teóricas de farmacovigilância com a prática da pesquisa, citamos um recente trabalho sobre o uso de medicamentos em idosos. Traçou-se o perfil socioeconômico e sanitário da população feminina que freqüenta um centro de convivência para pessoas com mais de 60 anos, ligando o uso de alguns grupos de medicamentos (exemplos: betabloqueadores e benzodiazepínicos) – exposição – às quedas sofridas pelas idosas – desfecho (Rozenfeld, 1997).

Na chamada 'vigilância' dos efeitos adversos dos medicamentos, estão envolvidos vários atores e etapas. Examinemos os papéis desempenhados pela indústria, pelos órgãos governamentais, profissionais de saúde e usuários.

Como já foi visto, a importância da farmacovigilância está muito ligada à exigüidade real dos testes que pretendem avaliar segurança, antes e depois da comercialização. Ao pequeno número de ECC realizados antes da comercialização do medicamento, soma-se ainda a fragilidade dos mesmos para prever conseqüências do uso, tendo em vista a exclusão de muitos subgrupos importantes da população, potenciais usuários. Esses ensaios são realizados por tempo geralmente curto. Como exemplos recentes, citamos a trajetória do sildenafil e dos medicamentos anti-retrovirais – produtos que, devido à pressão do mercado, foram lançados após ensaios levados a cabo em tempo mais curto do que o usual. Além disso, fármacos em associação não são testados. Estudos na fase pós-comercialização (chamados Fase IV) estão limitados pelo tempo, geralmente dois anos ou menos.

No quadro a seguir, explicam-se as fases por que passam os medicamentos entre o desenvolvimento e sua ampla utilização pela população. As informações constantes do Quadro 2 foram sistematizadas pela agência regulamentadora americana Food and Drug Administration (FDA).

Quadro 2 – Processo de aprovação de medicamentos pelo FDA – ensaios clínicos

	Teste pré-clínico	Fase I	Fase II	Fase III	FDA		Fase IV
Anos	6,5	1	2	3	2,5	15 total	
População testada	estudos laboratoriais e animais	20 a 80 voluntários saudáveis	100 a 300 pacientes voluntários	1.000 a 3.000 pacientes voluntários	revisão do processo de aprovação		estudo adicional requerido pelo FDA para avaliar os efeitos em um longo período de uso da droga
Propósito	avaliar a segurança e a atividade biológica	determinar a segurança e a dose	avaliar a eficácia, considerando o aspecto dos efeitos	verificar a eficácia, monitorando reações adversas			
Taxa de sucesso	5.000 compostos avaliados	5 entram nos ensaios			1 aprovado		

Fonte: Beary, 1996.

No momento em que entram no mercado, os fármacos passam a ser alvo de vigilância intensiva, normalmente patrocinada e coordenada pela indústria responsável por tê-lo desenvolvido e comercializado. São os estudos de Fase IV. Profissionais médicos participam do trabalho e, sob supervisão do produtor, mantêm monitoração contínua, de acordo com protocolo clínico, dos pacientes sob tratamento com o medicamento em questão, em condições reais de uso, por período de tempo determinado. É possível identificar reações adversas, mas isso ocorre mais freqüentemente em casos de reações graves ou mortais, de óbvia detecção, ou de reações que se desenrolam a curto prazo. Os estudos de Fase IV são úteis, na medida em que tentam esclarecer os efeitos de uso nas condições clínicas, mas deixam muitas incertezas em relação à segurança do medicamento. Além disso, são efetuados apenas para os produtos novos.

A indústria tem capacidade, se assume o papel descrito anteriormente na promoção da saúde, de prestar enormes serviços à população, implementando e mantendo a vigilância contínua sobre seus produtos. Algumas realmente o fazem. Infelizmente, entretanto, esse papel não é desempenhado a contento,

basta lembrar os recentes escândalos envolvendo fraudes de medicamentos originários do próprio produtor. Normalmente, os esforços de vigilância da indústria arrefecem ao longo do tempo e geralmente concentram-se nos países onde a população é mais esclarecida; a justiça, mais ágil, e o risco de processos legais com altas indenizações, maior.

Surge, no Brasil, uma oportunidade de a indústria desempenhar papel exemplar na atividade de farmacovigilância: a recente publicação da chamada lei dos genéricos (Brasil, 1999), na qual se define o que é medicamento genérico e como ele deve emular, sob todos os aspectos, inclusive segurança, o chamado 'medicamento de referência'. Espera-se, assim, cuidado redobrado por parte dos produtores que desejem lançar genéricos no mercado. Sabe-se que hoje, à luz do disposto na Lei nº 9.787, não se dispõe verdadeiramente de medicamentos considerados 'genéricos' no mercado, por falta de comprovação de biodisponibilidade e bioequivalência dos produtos. Cabe à indústria o desenvolvimento e a aplicação de metodologias, tanto no sentido de dar respaldo à qualidade dos produtos nas etapas de comprovação de eficácia, quanto em todas as etapas que envolvem a comprovação da segurança, incluindo aí a vigilância intensiva de Fase IV.

Em vários países, desenvolve-se a farmacovigilância de modo sistemático. Há trinta anos, a OMS implantou o Programa de Farmacovigilância, empregando o método de notificação espontânea. Inicialmente contando a participação de nove nações (países nórdicos, EUA, Grã-Bretanha, Holanda, antiga Checoslováquia), o programa hoje envolve cerca de cinqüenta e cinco, com sistemas nacionais de farmacovigilância integrados ao da OMS. Na América do Sul, Argentina, Venezuela e Chile são já participantes.

O Brasil dispõe de legislação sanitária evoluída, em relação aos demais países da região. Da legislação brasileira, podemos destacar dois atos normativos que, per se, favorecem essa visão de vigilância (Rozenfeld, 1998). São eles a Lei nº 5.991, que dispõe sobre o controle sanitário de medicamentos e insumos farmacêuticos, prevendo a coleta periódica de produtos suspeitos de fraude (Brasil, 1973), e a Lei nº 6.360, que regula as ações relativas à cadeia do medicamento, "desde a fabricação até a propaganda, determina a transmissão à autoridade sanitária competente dos acidentes ou reações nocivas, define produto alterado, adulterado ou impróprio para consumo e tipifica as infrações" (Brasil, 1976).

Pouco progresso prático tem havido, entretanto, na estruturação de um sistema nacional de farmacovigilância, apesar da Portaria nº 40, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, que dispõe sobre o tema, criando o Sistema Nacional de Farmacovigilância (não implementado) (Brasil, 1995). Espera-se, mediante a recente publicação da Lei nº 3.916 – sobre a Política Nacional de Medicamentos (Brasil, 1998a), a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 1999b) e, em sua estrutura, inclui o sistema de Farmacovigilância e destaca como relevante a monitoração da segurança de medicamentos já autorizados – o estabelecimento de condições logísticas capazes de assegurar maior impulso para essa atividade angular, desde já de modo mais eficiente e tenaz.

O perfil de segurança evolui à medida que se ampliam os conhecimentos sobre os medicamentos, antes e depois da comercialização. Por este motivo, os países capazes de monitorar de forma contínua a segurança dos medicamentos que comercializam devem fazê-lo, e, na ausência dessa capacitação, que priorizem, dentro das políticas implementadas, o desenvolvimento de instrumentos para este fim. A identificação das reações adversas deve estar vinculada à criação de normas, pelo Estado, a fim de garantir a qualidade de medicamentos e proteger a saúde da população (Corrêa Nunes, 1998). Uma cultura em que se valoriza a vigilância sobre os efeitos adversos dos medicamentos tem como conseqüências a fiscalização de todo o processo produtivo, bem como a detecção de falhas na qualidade e de fraudes.

A farmacovigilância é um instrumento importante na mudança dos padrões de utilização de medicamentos. As unidades de saúde, com esforço concertado, apresentam a possibilidade de implementar essa nova mentalidade, tanto nos aspectos relacionados à prescrição – influindo diretamente na prática médica – quanto na dispensação e no uso.

O médico passa a avaliar mais cuidadosamente o tratamento prescrito e estará alertado, previamente, não só para os possíveis efeitos deletérios dos fármacos, como também para a possibilidade concreta de sua ocorrência. Os enfermeiros aprendem a relacionar eventos da prática de cuidados ao paciente com os possíveis riscos decorrentes do uso da medicação. Nutricionistas e fisioterapeutas podem conduzir a avaliação clínica dos pacientes à luz de dados relacionados à ingesta medicamentosa.

O farmacêutico, profissional do medicamento, terá, na atividade de farmacovigilância, uma extensão natural de sua prática diária, a do zelo pela observância do uso racional de medicamentos, e uma oportunidade inigualável de interagir com e informar à equipe multidisciplinar, podendo vir a desenvolver até mesmo a chamada 'farmacovigilância preventiva', cuja finalidade reside em antecipar e evitar, sempre que possível, os efeitos adversos no paciente.

Com estes objetivos, Strand et al. (1990) propuseram o acompanhamento de Problemas Relacionados à Terapêutica (PRT) como um meio de categorizar os problemas relacionados a medicamentos, de forma a ser o paciente o foco da atenção. Segundo os autores, a identificação, resolução e prevenção dos PRT passa a ser o foco da atividade do profissional farmacêutico, agora com um caráter proativo e centrado no paciente, contribuindo, assim, com os resultados positivos.

Finalmente, o paciente, último elo na cadeia da utilização do medicamento, é chamado a participar do seu tratamento medicamentoso, influindo, assim, na decisão médica – e também nas atividades de assistência farmacêutica – no momento em que é convidado a fornecer informações sobre efeitos decorrentes da ingesta do medicamento.

Estudos de Utilização de Medicamentos

A OMS define, de forma abrangente, a utilização de medicamentos como "a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes"(WHO, 1977).

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), objeto deste trabalho, constituem outra estratégia de racionalização do uso de fármacos (Pepe, 1994). Estes estudos são capazes de fornecer informações em grande quantidade e variedade sobre os medicamentos; da qualidade da informação transmitida às tendências comparadas de consumo de diversos produtos, à qualidade dos medicamentos mais utilizados, à prevalência da prescrição médica, aos custos comparados, entre outros.

Capítulo 2

O Medicamento como Objeto de Investigação Científica

"O desejo de tomar medicamentos talvez represente o maior aspecto de distinção entre o homem e os animais". A afirmação jocosa de Sir William Osler (citada por Fabricant & Hirchhorn, 1987:204) ilustra o que se observa mundo afora. Não importando a cultura, a história, a posição econômica ou social do indivíduo, a demanda por medicamentos permeia os conceitos associados à saúde e à doença.

Fatores diversos podem contribuir na efetivação de práticas e desejos 'irracionais' de utilização de medicamentos por indivíduos ou populações (Fabricant & Hirchhorn, 1987). Como exemplos, podem-se citar: uma grande oferta (em quantidade ou em variedade) de medicamentos, considerados essenciais ou não; a atração proporcionada por novidades terapêuticas; o *marketing* poderoso da indústria farmacêutica; o direito, supostamente inalienável, do médico em prescrever; e até sincretismos culturais, que expõem os medicamentos a usos jamais pensados por aqueles que os desenvolveram.

Esta situação se contrapõe ao conceito de uso racional de medicamentos proposto pela OMS. Para um uso racional, é preciso, em primeiro lugar, estabelecer a necessidade do uso do medicamento; a seguir, que se receite o medicamento apropriado, a melhor escolha, de acordo com os ditames de eficácia e segurança comprovados e aceitáveis. É necessário também que o medicamento seja prescrito adequadamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento; que esteja disponível de modo oportuno, a um preço acessível, e que responda sempre aos critérios de qualidade exigidos; que se

dispense em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade, e, finalmente, que se cumpra o regime terapêutico já prescrito, da melhor maneira (WHO, 1987).

Como se pode ver, os requisitos do uso racional são muito complexos e envolvem uma série de eventos, em um encadeamento lógico. Para que sejam cumpridos, devem contar com a participação de diversos atores sociais: pacientes, profissionais de saúde, legisladores, formuladores de políticas públicas, indústria, comércio, governo. Faz-se mister que qualquer discussão sobre utilização de medicamentos em um dado país, região, sociedade ou mesmo instituição, se fundamente em uma etapa prévia de conhecimento e avaliação, de modo a tornar disponível o conhecimento nestas esferas de atuação. As múltiplas variáveis que compõem o cenário da utilização de fármacos, contribuindo ou não para seu uso racional, precisam ser estudadas.

É importante um maior conhecimento das relações dinâmicas entre os termos dos binômios medicamento/indivíduo e medicamentos/população. Sem ele, é praticamente impossível discernir o certo e o errado, propor ou discutir estratégias de intervenção para melhorar a assistência farmacêutica. Baksaas & Lunde (1986) indicam que o desenvolvimento de políticas de medicamentos deve se dar paralelamente ao de estratégias de pesquisa. Para tanto, propõe-se a realização de estudos epidemiológicos: observacionais, analíticos ou experimentais. Uma vez mapeada a situação, torna-se viável uma proposta de intervenção. As intervenções objetivam a resolução ou encaminhamento dos problemas enfrentados no âmbito da assistência. A análise das intervenções, metodologias e políticas é etapa subseqüente à implantação, e o que, em tese, lhes fornece validade. O interesse reside em avaliar se tempo, custos e esforços exigidos por determinada terapêutica correspondem a um incremento proporcional na saúde e na qualidade de vida do indivíduo (Kimbel, 1993).

Os EUM, cuja importância foi inicialmente revelada em um simpósio sobre toxicologia de medicamentos organizado pela OMS, em Moscou, em 1964 (Dukes, 1993), englobam uma larga série de aspectos. Entre os possíveis temas de investigação, encontravam-se:

- como se desenvolve a terapêutica nas várias esferas da assistência; como se efetiva a demanda; as possibilidades de ocorrência de abuso, mau uso, subuso, uso incorreto de medicamentos e cumprimento de regimes terapêuticos;

- como se fazem a seleção, a procura e a distribuição dos medicamentos e que fatores influem na utilização;
- como se desenvolve o processo da prescrição;
- estimativas de efetividade, segurança, razão de risco/benefício de dado medicamento e a prevalência de efeitos adversos (hoje área temática limítrofe com a farmacovigilância);
- análises de preços e custos;
- desenvolvimento e efetivação de programas educacionais e informativos para promover o uso racional dos medicamentos;
- levantamento e avaliação das políticas governamentais e institucionais relativas a medicamentos.

Nesse contexto, os EUM representam instrumentos decisivos na elaboração de políticas governamentais na área da saúde. Ramalingaswami (1993), citando a existência de um "elo essencial" entre pesquisa em saúde e eqüidade no desenvolvimento, reforça este preceito. Segundo o autor, a estrutura de saúde de um país, incluindo aí o sistema sanitário como um todo, deve estar suficientemente ligada a programas de fomento ao desenvolvimento social e econômico que visem a direcionar as conquistas do atendimento das necessidades básicas de vida a todas as esferas da sociedade. Sem esta dimensão, a promoção da saúde tornar-se-ia inútil.

Devido à abordagem muitas vezes reducionista e especialista da moderna pesquisa na área médica, que ignora a "natureza holística" e não privilegia uma "visão sistêmica" de saúde – expressões utilizadas por Capra (1982) – é essencial um redirecionamento que privilegie uma visão mais pluralista.[1]

Autores como Baksaas & Lunde (1986), Garcia Alonso et al. (1993), Kimbel (1993), Laporte et al. (1993), Lee, Balasubramaniam & Ali (1993) e Tognoni & Laporte (1993) situam os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) como complemento necessário das investigações de temática exclusivamente biomédica e clínica, freqüentemente priorizadas por governos e instituições. Muitos fatores escapariam ao conhecimento daqueles indivíduos

---

[1] Cf. Angaran (1991a), Haaijer-Ruskamp & Hemminki (1993), Ramalingaswami (1993) e Van Der Geest & Hardon (1988).

diretamente envolvidos em processos decisórios na área da saúde. O medicamento, como instrumento de pesquisa, proporcionaria uma integração dos estudos epidemiológicos e vários outros – demográficos, sociais, pesquisas administrativas e gerenciais –, trazendo benefícios no âmbito técnico e científico, administrativo ou político.

Capítulo 3

Fármacos Essenciais, Formulários Terapêuticos e Outras Estratégias para Promoção do Uso Racional de Medicamentos

O mercado farmacêutico, em todo o mundo, está em expansão, sujeito a técnicas agressivas de *marketing* e caracterizado pela complexidade de estudos que permitam avaliar efetividade e segurança da tecnologia desenvolvida (Shapiro, 1984; Gitlow & Melby, 1991). Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tomou a iniciativa de propor medidas para regulamentar a seleção de fármacos utilizados nos países filiados (Tognoni & Lunde, 1993).

Desde meados da década de 70, a OMS vem alertando os governos e os organismos não-governamentais dispensadores de serviços de saúde, seja no nível internacional ou local, para a importância de implantar uma política de medicamentos essenciais e de formulários terapêuticos, como medida prioritária para promover a saúde. De acordo com Tognoni & Lunde, o conceito de medicamentos essenciais foi primeiramente proposto como meio de possibilitar o acesso de populações mais carentes aos medicamentos. Evitando fármacos de eficácia duvidosa ou não comprovada, de alto índice risco/benefício, associações de medicamentos na mesma formulação ou duplicidade de fármacos para a mesma indicação clínica, objetivou-se criar condições que possibilitassem satisfazer a todas as necessidades da terapêutica, melhorando também a qualidade de assistência. O objetivo não era restringir a oferta, mas garanti-la. A proposta alcançou adesão além da esperada. Trouxe como conseqüência uma tendência de incremento qualitativo do uso de medicamentos, facilitando o processo da escolha do medicamento pelo profissional de saúde.

São considerados essenciais os medicamentos capazes de satisfazer as necessidades terapêuticas da maior parte da população. Para tanto, devem: estar disponíveis a todo momento, em quantidades suficientes e apresentações adequadas; ser eficazes e ter boa qualidade; apresentar custo compatível com a capacidade aquisitiva da clientela, e, ainda, ter seu uso racional garantido (Mosegui et al., 1999). A primeira lista-modelo de medicamentos essenciais da OMS foi elaborada em 1977 (Bermudez, 1995).

A estratégia da OMS complementou-se com a sistematização do conceito de medicamentos essenciais e adoção de listas, publicadas periodicamente a partir de meados da década de 70. No Brasil, porém, já existia uma relação de medicamentos essenciais desde os anos 60. No Decreto 53.612, de 26 de fevereiro de 1964, estabeleceu-se a Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias de Uso Farmacêutico Humano e Veterinário (Bermudez, 1995). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) foi a denominação consagrada a partir de 1975, e é considerada instrumento fundamental para a racionalização do mercado interno de medicamentos.

Uma lista oficial de medicamentos essenciais significa possibilitar a estruturação de toda a cadeia do medicamento no país, desde a pesquisa e desenvolvimento, produção e comercialização, que garantam a disponibilidade dos produtos ao mais baixo custo possível, com qualidade. Uma vez disponível, a Rename deve ainda constituir-se no eixo condutor para as ações de promoção do uso racional de medicamentos, balizando a prescrição médica e a dispensação.

Constam da lista – que recentemente passou por um processo de revisão (Brasil, 1999c) – 323 fármacos que representam 484 apresentações consideradas, com base na política da OMS. A Rename 1999 pretendeu ser um pouco mais do que uma lista de medicamentos padronizados. Por este motivo, o texto original contém justificativas para inclusão de cada medicamento – que, por sua vez, estão organizados por grupo farmacológico com orientação terapêutica, para facilitar seu uso tanto pelos prescritores quanto em ambientes didáticos. Espera-se que seu potencial seja explorado pelos profissionais de saúde no novo contexto da descentralização da gestão do setor.

Os formulário terapêuticos têm a finalidade de, complementarmente às listas de medicamentos essenciais, se constituírem em instrumento básico para o uso racional de medicamentos (Aguilar & Bittner, 1997). São, assim, um

ponto de apoio da assistência farmacêutica; são capazes de promover impacto em todas as ações consequentes da seleção: programação, aquisição, estocagem, distribuição, prescrição, dispensação e uso.

Compreendida a importância da informação sobre os medicamentos, oferecida de forma isenta das influências do mercado e fundamentada em critérios técnicos e clínicos, o formulário terapêutico torna-se o ponto de apoio na rotina dos profissionais ligados ao medicamento. Para isto, devem ainda estar garantidas a praticidade das informações contidas, facilidade do manuseio e a disponibilidade do documento, bem como sua atualização permanente.

Um formulário terapêutico, de modo diferente de um livro-texto de farmacologia, destina-se primordialmente a ser um guia prático para orientação dos prescritores, dispensadores e enfermeiros. Dele devem constar informações precisas e objetivas, de real relevância clínica, abrangendo indicações terapêuticas, precauções, contra-indicações, efeitos adversos, interações, instruções para o paciente, como também informações sobre a forma farmacêutica, incompatibilidades, diluição e estocagem. Um dos grandes objetivos do formulário é influir positivamente no padrão de prescrição vigente, contribuindo para que se faça mais racional e mais resolutivo, e menos suscetível às influências dos interesses mercadológicos da indústria farmacêutica.

Dando continuidade à Política Nacional de Medicamentos, o Ministério da Saúde, em conjunto com a Fiocruz, concluiu no final de 1999 a primeira versão de um formulário terapêutico nacional que, juntamente com a Rename, deve constituir-se em pedra angular na promoção do uso racional de medicamentos. Cabe lembrar do Guia Terapêutico Ambulatorial, ferramenta pioneira no país, que também objetivava a promoção do uso racional do medicamento, mas que infelizmente não se inseria em um projeto político mais amplo (Rozenfeld & Pepe, 1992/93).

Tradicionalmente, serviços organizados para atuar na promoção do uso racional, como os Centros de Farmacovigilância e Centros de Informação de Medicamentos incluem, entre suas estratégias, a publicação de boletins periódicos focados na discussão de temas específicos identificados como problemáticos no decorrer das ações. No Brasil, são exemplos de experiências pioneiras, na elaboração de boletins terapêuticos, as do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) e as das secretarias municipais de Saúde de Fortaleza/CE,

Ibirité/MG e Vitória/ES. Atualmente, o país conta com o Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed), composto por quinze centros de informação sobre medicamentos, distribuídos nas cinco regiões do país (Vidotti et al., 1999).

Outra estratégia capaz de racionalizar a prescrição e oferecer às populações medicamentos seguros de menor custo é a implantação da política de medicamentos genéricos, conforme já discutido.

Em meados da década de 80, a OMS, em acordo com o lema "Saúde para todos no ano 2000", adota um programa de promoção ao uso racional de medicamentos (WHO, 1987). Este programa coloca entre matérias de discussão: a implantação e revisão de programas de medicamentos essenciais; a implantação de políticas e legislações nacionais de medicamentos; a racionalização das práticas de prescrição; o acesso à informação e à educação continuada por parte dos profissionais de saúde; o desenvolvimento de novos fármacos; a produção, embalagem e rotulagem de medicamentos; a distribuição de medicamentos; a promoção ao uso de medicamentos (propaganda e *marketing*), preços e custos; e, finalmente, a avaliação de práticas de dispensação e consumo. A condução da discussão em torno do uso racional é, na verdade, um elo a mais na cadeia iniciada nos anos 70. Como o documento pioneiro da OMS (WHO, 1977) associa inapelavelmente os EUM aos programas de medicamentos essenciais, entende-se que sejam, em última análise, uma proposta pró-ativa para a promoção do uso racional. Constituem-se como instrumento precioso, peça chave e prioritária na avaliação contínua dos medicamentos, permitindo uma abordagem epidemiológica, tendo como foco a melhoria da qualidade da assistência.

Capítulo 4

Os Estudos de Utilização de Medicamentos nos Países do Terceiro Mundo

Nos países em desenvolvimento, a maioria das ações de saúde está centrada nos problemas resultantes do estado de miséria da população. A desnutrição, a falta de infra-estrutura sanitária e educacional, o isolamento cultural e tecnológico alimentam um quadro de prevalência de doenças nutricionais e infecto-contagiosas. Ações profiláticas e de controle, medicamentos essenciais e programas de imunização e educação sanitária, por vezes mal implementados, não conseguem reverter o quadro. Como resultado, produz-se uma medicina mais curativa do que preventiva, tornando, por conseguinte, mais intensa a utilização de medicamentos (Lunde, 1989; Fabricant & Hirchhorn, 1987; Lee et al., 1993).

Em primeiro lugar, o consumo se efetua de forma confusa. A indigência de grande parte da população, com limitado acesso a medicamentos, por conta do custo e de entraves na distribuição (Laporte et al., 1993), contrasta com a presença de demandas próprias em bolsões urbanos de maior poder aquisitivo. Camadas inteiras da população estão à margem do acesso a fármacos, ao passo que outros estratos sociais os consomem de forma mal orientada. Segundo Lee, Balasubramaniam & Ali (1993:195), "a efetiva necessidade (em oposição à demanda) de medicamentos como terapêuticas eficazes é raramente, ou nunca, avaliada nos países em desenvolvimento".

Ao contrário das populações dos países desenvolvidos, em que se registram baixos índices de natalidade e altas expectativas de vida, as dos países do Terceiro Mundo se caracterizam pela juventude. O número de pesquisas sobre a população jovem não é proporcional à importância desse estrato, e aquelas realizadas evidenciam uma terapêutica longe da ideal (Tomson, Diwan & Angunawela, 1990).

O planejamento sanitário da oferta de medicamentos também é deficiente. Ressente-se de processos insatisfatórios de registro, de propaganda irresponsável, de práticas terapêuticas obsoletas, tradicionais ou pouco ortodoxas, de vendas dissociadas da prescrição, de distribuição e comercialização mal regulamentadas. O quadro se completa com a parcimônia das informações e estatísticas atualizadas (Lee, Balasubramaniam & Ali, 1993).

Única base disponível para determinação de perfis e de padrões de utilização, de políticas de medicamentos e de avaliação de seus resultados (Garcia Alonso et al., 1993), os poucos estudos farmacoepidemiológicos em países em desenvolvimento ainda têm, em sua maioria, natureza puramente descritiva e histórica. A alocação de recursos orçamentários para compra de medicamentos ampara-se também nestas pesquisas, auxiliando no desvio das pressões dos setores privados sobre governos ou instituições (Rozenfeld, 1989; Tognoni & Laporte, 1989).

Vários autores, entre eles Baksaas & Lunde (1986) e Lee, Balasubramaniam & Ali (1993), mencionam a relevância de estudos críticos (sejam descritivos, analíticos ou experimentais) orientados por problemas ou situações específicas, com abordagens epidemiológicas, econômicas e culturais. Sugerem a utilização de metodologias que permitam comparação de resultados, avaliação e interpretação. Insistem ainda que os estudos de utilização nestes países estejam vinculados a uma política de medicamentos essenciais, sem a qual as informações coletadas não teriam utilidade prática, antes se perderiam.

Van der Geest & Hardon (1988) defendem a importância de desenvolver as pesquisas sobre EUM nos países do Terceiro Mundo. Os autores também reconhecem a necessidade de novos estudos e propõem duas vertentes metodológicas: centrar-se nos indivíduos envolvidos ou no evento, seja a doença ou o medicamento. Quanto a este último citam-no como "a parte mais tangível e visível da assistência médica, portanto facilmente suscetível à observação" (1988:156). O desenho do estudo, sugerem, deve ser elaborado de acordo com os objetivos, de forma simples e econômica, lembrando os fatores socioculturais envolvidos e privilegiando uma abordagem participativa.

Aludindo à importância dos EUM para os países em desenvolvimento, Fabricant & Hirchhorn (1987) propõem que sejam prioridade para governos e instituições de saúde. Constituiriam, assim, um meio capaz de avaliar a efetividade e a eficiência da utilização de medicamentos pela população e de medir o impacto, se positivo ou negativo, desta utilização.

O Mercado Brasileiro de Medicamentos

O Brasil é um caso interessante do ponto de vista da epidemiologia dos medicamentos. Ao traçar um perfil da utilização de medicamentos no Brasil do final dos anos 80, Rozenfeld (1989) faz referência a certas incongruências, que se mantêm até hoje e são explicitadas a seguir.

A legislação sanitária em nosso país é condizente com o preconizado pela OMS para países em desenvolvimento. Prevê a autoridade legal à frente das ações de vigilância sanitária e agência reguladora no nível central, controlando todas as etapas até que o medicamento chegue ao consumidor. Regulamenta o estabelecimento de inspetorias sanitárias locais, comitês de assessoria técnica independentes, órgãos destinados ao controle de qualidade de produtos, e sanções para infratores. Inclui até mesmo alguns avanços: um formulário nacional de medicamentos essenciais e farmacopéia, a cassação do registro de fármacos considerados inaceitáveis e a obrigatoriedade de revisão do registro a cada cinco anos, no que emula a legislação norueguesa. Apesar das aparentes garantias proporcionadas pelo texto legal, como afirma Rozenfeld, a referida cláusula "não passa, infelizmente, de um expediente burocrático e formal". Do ponto de vista do consumidor, pouco resultado prático se origina da legislação sanitária brasileira (Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro, 1998; Lefèvre, 1998).

Algumas características particularizam o cenário nacional, como a profunda desigualdade social, os declínios excepcionais das taxas de fecundidade com a consistente redução do ritmo de crescimento populacional, o envelhecimento da população (pela melhora, ainda que setorial, dos padrões de vida), o progressivo aumento global da população, permeados pelo aumento da escola-

ridade da população jovem, da expansão da cobertura da rede básica de saúde e assistência hospitalar (Monteiro et al., 1996). Percebe-se, ainda, que historicamente, no nosso país, o crescimento econômico é acompanhado de uma distribuição de renda cada vez pior. Bermudez (1995), citando Schilling, afirma que os 90% mais pobres da população brasileira receberam, em 1981 e 1989, respectivamente 53,3% e 46,8% da renda, ao passo que os 10% mais ricos receberam 46,5% e 53,3%.

Em 1997, anunciava-se na mídia um aumento dos investimentos em saúde no Brasil, com orçamento na esfera federal estimado em 20.233,6 milhões de reais, representando R$ 135 *per capita*. Neste orçamento global, os medicamentos importaram em 3,0% do total, significando uma oferta *per capita* de R$ 3,90. Um estudo nacional indica que os medicamentos representam valores que variam de 25 a 46,54% da verba do custeio hospitalar (Molina, 1993). O mercado brasileiro de medicamentos movimentou em 1996 uma cifra em torno de US$ 9,6 bilhões, situando-se entre os cinco maiores do mundo. Está constituído por cerca de 480 empresas, entre produtores de medicamentos, indústrias farmoquímicas e importadores, significando a geração de 47.100 empregos em 1996. A partir dos dados da Tabela 1, pode-se observar que boa parcela da população permanece excluída do acesso aos medicamentos (Brasil, 1999c).

Tabela 1 – Renda, participação no mercado e despesa média anual com medicamentos. Brasil – 1998

Renda	População (%)	Participação no mercado de medicamentos (%)	Despesa média anual (US$)
Maior 10 SM	15	48	193,40
4 – 10 SM	34	36	64,15
0 – 4 SM	51	16	18,95

Fonte: Brasil, 1999c.

O aumento do faturamento das indústrias farmacêuticas observados nos últimos anos não tem sido acompanhado pelo crescimento do número de unidades vendidas, corroborando a evidência de que os resultados são

obtidos pelo aumento dos preços. Observa-se, ainda, que no Brasil vários produtos têm preços muito acima dos verificados no mercado internacional (Bermudez, 1994).

A formação de grandes mercados constitui-se uma das características fundamentais do setor farmacêutico mundial, onde há participação de um pequeno número de empresas. A evolução do mercado brasileiro com respeito às principais empresas farmacêuticas e porcentagem da participação das mesmas no mercado no período de 1979 a 1996 pode ser visualizada na Tabela 2.

Tabela 2 – Evolução do número das principais empresas farmacêuticas e porcentagem de participação no mercado farmacêutico. Brasil – 1979 a 1996

Ano	Principais empresas	Participação no mercado (%)
1979	85	89
1989	64	89
1996	60	94

Fonte: Pinheiro, 1999.

O medicamento é produto de tecnologia cara e por vezes inacessível. Países pobres encontram-se dependentes da importação de fármacos ou de matérias-primas para sua fabricação. No Terceiro Mundo, a maior fatia do mercado farmacêutico está em mãos de empresas privadas. O Brasil não foge à regra. Enquanto as indústrias nacionais e o governo dividem cerca de 20% do mercado, às companhias transnacionais cabem os outros 80% (Bermudez, 1995). Nosso país domina partes do processo produtivo, em especial a formulação e a comercialização. Tem, no entanto, limitadíssimas incursões no terreno de desenvolvimento de fármacos.

Na década de 70, como parte do esforço de tornar o país auto-suficiente em medicamentos, o governo instituiu a Central de Medicamentos (Ceme) e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Apesar do esforço à época, circulam pelo Brasil aproximadamente 13 mil apresentações e 40 mil

especialidades farmacêuticas registradas (Abifarma, apud Bermudez, 1992), segundo dados de 1987. O forte *marketing* da indústria alia-se à ausência dos farmacêuticos nos estabelecimentos comerciais, contribuindo para a situação confusa que se apresenta ao usuário de medicamentos.

Os EUM no Brasil

No Brasil, o número de trabalhos apresentados em congressos ou publicados em periódicos correntes tem crescido. Castro & Simões (1995) apresentaram uma relação de 101 temas estudados de 1989 a 1994. Pesquisadores da área, na tentativa de difundir conhecimentos e fomentar a investigação, têm se valido de reuniões e encontros para discutir seus trabalhos (Seminário de Farmacoepidemiologia, 1995). A utilização de medicamentos desperta também o interesse da população e da mídia. Notícias sobre investigações, enfocando o uso de medicamentos em comunidades, são, por vezes, veiculadas em jornais de grande circulação (Zágari, 1995).

Tognoni, em visita ao Brasil em 1995, expressou a necessidade de estudos direcionados a problemas específicos, oferecendo sugestões quanto a tópicos e metodologias, e conduzindo reflexões sobre os pontos de vista que devem permear as investigações sobre medicamentos. Considerou algumas áreas da clínica como privilegiadas para realização de EUM e farmacovigilância: psiquiátrica, cardiovascular, geriátrica, saúde da mulher e a pediátrica, especialmente a perinatal.

Pesquisadores brasileiros vêm dedicando-se cada vez mais aos EUM, incorporando aos mesmos aspectos relevantes no contexto da saúde pública, isto é, os estudos nascem de preocupações sanitárias e procuram gerar informações que possam ser usadas para transformar positivamente a realidade observada.

Primeiramente exemplificamos trabalhos sobre qualidade da prescrição médica. Pepe (1994) realizou um estudo em uma unidade de atenção primária, procurando destacar a qualidade da prescrição de benzodiazepínicos e antiinflamatórios não-esteroidais na população adulta. Luiza (1994) avaliou aspectos de qualidade da prescrição médica e perfil de uso de medicamentos no ambiente hospitalar. Os resultados encontrados reforçam a importância do Sis-

tema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU) na qualidade da atenção hospitalar. Por compreender obrigatoriamente a revisão diária das prescrições médicas pelo farmacêutico, o SDMDU permitiu a detecção tempestiva de problemas com a medicação do paciente, suscitando o aumento da interação multiprofissional e a conseqüente troca de experiências e saberes no sentido da garantia de qualidade. Ainda, a avaliação do perfil prescritivo possibilitou identificar os medicamentos mais consumidos, quantificados pela DDD (dose diária definida) e pelo preço, fornecendo subsídios para discutir a adequação deste perfil com o atendimento hospitalar. A qualidade da prescrição médica também foi estudada por Souza et al. (1994), assim como por Castilho & Infantosi (1997). Os primeiros analisaram a existência de interações medicamentosas em prescrições médicas da clínica de cardiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (RJ) tendo, no estudo de 1997, buscado caracterizar também a percepção da existência de problemas na prescrição por parte de acadêmicos de farmácia.

Um interessante estudo etnoepidemiológico de Béria et al. (1998) conduzido em oito diferentes centros de saúde de centro urbano do Sul do Brasil avaliou os fatores que influenciam a prescrição de medicamentos na diarréia infantil. Os autores sugerem que outras variáveis, além das questões clínicas, estariam envolvidas e apontam a ansiedade dos pais em receber medicamentos como um dos motivadores da prescrição, inclusive de medicamentos não indicados ao caso, como antibióticos.

Quanto aos estudos de consumo, Osorio de Castro (1996) trabalhou com população pediátrica, um estudo sobre evolução do perfil de utilização de antiinfecciosos em uma unidade neonatal. A quantificação do uso de medicamentos foi feita com emprego da DDDi por 100 paciente-dia (indicador derivado da DDD, mais adequado para estudos envolvendo pacientes até 5 kg). Os resultados do trabalho mostraram não apenas a adequação da metodologia empregada, como também a pertinência do uso da DDD e indicadores afins para tratar da mudança dos perfis de utilização de medicamentos no decorrer do tempo, corroborando dados da literatura.

Almeida, Coutinho & Pepe (1994) estudaram o consumo de psicofármacos em uma região administrativa do Rio de Janeiro, e mostraram maiores níveis de consumo entre mulheres idosas, e grande prevalência comparativa de uso

de benzodiazepínicos. Tanto Béria et al. (1993) quanto Wiederpass et al. (1998) estudaram consumo de medicamentos entre crianças em centro urbano da região Sul do Brasil. A amostra do segundo trabalho correspondeu à população com idade inferior a três meses. Cinqüenta e seis por cento das crianças da primeira amostra a 69% da segunda consumiam medicamentos. Vinte por cento dos lactantes com três meses consumiam medicamentos sob forma crônica. Evidenciaram-se associações importantes entre as crianças estudadas. A amamentação é negativamente associada ao consumo de medicamentos. Por outro lado, a condição de primogênito constitui fator de risco para o consumo.

A metodologia da DDD foi empregada por Souza et al. (1990a; 1990b) para estudar o consumo de medicamentos no Hospital Universitário Antônio Pedro. Toledo et al. (1999) também utilizaram este recurso ao examinarem o consumo de antibacterianos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, empregando a metodologia da DDD e encontrando grande prevalência das penicilinas sobre as demais classes de antibacterianos, em relação ao consumo.

Outros estudos se detêm sobre a qualidade da utilização. Lima et al. (1998) apresentam resultados de inquérito sobre uso de anorexígenos no sul do Brasil, mostrando o grande número de diferentes substâncias consumidas e a grande prevalência do uso, inclusive com polifarmácia associada. Mosegui (1997) avaliou a qualidade do uso de medicamentos em idosas que frequentavam a Universidade Aberta da Terceira Idade (da Universidade do Estado do Rio de Janeiro), descobrindo que o uso dos medicamentos nessa população era consideravelmente influenciado pela prescrição médica e sua qualidade pela baixa seletividade do mercado farmacêutico.

Entre aqueles estudos que levantaram a questão da automedicação, destacamos dois. O primeiro grande estudo realizado no país foi feito por Arrais et al. (1997), como inquérito multicêntrico em três grandes centros urbanos brasileiros (Fortaleza, São Paulo e Belo Horizonte). Objetivou-se descrever o perfil da automedicação no país por meio da investigação da qualidade dos produtos, de vendas com prescrição antiga ou sem prescrição médica e/ou orientadas por balconistas ou pelo farmacêutico. Das 5.332 especialidades consumidas em regime de automedicação, 49,5% apresentavam-se como combinações em doses fixas, 53% possuíam baixo valor intrínseco e 44,1% foram comprados sem prescrição.

Rossini & Castro (1999) apresentaram um estudo sobre a automedicação em centro urbano de Mato Grosso do Sul, investigando 22 farmácias. Os autores avaliaram os 260 medicamentos consumidos em automedicação, tendo em vista sua presença nas listas da OMS, seu valor intrínseco, sua presença na Rename, sua presença em combinação por doses fixas e a existência de prescrição médica substanciando seu consumo. Grande parte dos medicamentos (64,4%) apresentou valor terapêutico duvidoso e apenas 28,5% pertenciam à Rename.

Os profissionais voltados para a farmacoepidemiologia, especificamente para os EUM, vêm organizando-se em centros de excelência que têm logrado contribuição relevante na produção científica e formação de novos pesquisadores. Citamos alguns desses centros de referência, ainda que haja o risco de omissões involuntárias. São eles: GPUIM (Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará), Grupuram (Grupo de Pesquisa sobre o Uso Racional de Medicamentos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul), CVS (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo), ao qual está associado o grupo de trabalho da Dra. Gun Mendes, da Unicamp, Cemed (Centro de Estudos do Medicamento da Universidade Federal de Minas Gerais), Departamento de Medicina Social da Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, o Núcleo de Assistência Farmacêutica na Escola Nacional de Saúde Pública (NAF/Ensp), Centro Colaborador da OMS em Políticas Farmacêuticas, e os centros de informação sobre medicamentos –, componentes do Sismed (Sistema Nacional de Informação de Medicamentos), entre os quais o Cebrim (Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos) do Conselho Federal de Farmácia, o Ceatrim (Centro de Apoio à Terapia Racional pela Informação sobre Medicamentos) da Universidade Federal Fluminense, o CRIM (Centro Regional de Informação sobre Medicamentos) da Universisdade Federal do Rio de Janeiro e os demais centros.

Capítulo 5

Os Estudos Qualitativos

Desde o surgimento, nas décadas de 60 e 70, até os dias de hoje, os EUM têm passado por momentos distintos. Cunhou-se uma geografia própria a partir das peculiaridades metodológicas empregadas em diferentes regiões do globo. A diferenciação principal se dá entre duas escolas, responsáveis pelo amadurecimento de dois paradigmas distintos.

A abordagem dos países nórdicos, berço dos EUM, sofre influência direta da política de medicamentos essenciais e formulários terapêuticos da OMS. Justifica-se na definição de utilização de medicamentos que a organização defende. Nasce de um esforço multinacional e é a pioneira. Os países escandinavos utilizam preferencialmente os estudos ditos quantitativos. Privilegia-se uma abordagem macroscópica, descritiva e comparativa, definindo áreas e locais de estudo: países, regiões, municipalidades, cidades, instituições. Propõe-se quantificar o estado presente com o auxílio de sistemas próprios de classificação e unidade de medida. A partir daí determinam-se cronologias, tendências, perfis de consumo, desvios de utilização, evolução de vendas e custos, emprego de procedimentos terapêuticos, índices de exposição a determinado fármaco, demandas, monitorização do uso (auxiliar na farmacovigilância). Por conta da uniformização, podem-se realizar comparações entre os dados de diversas procedências.

Já a fundamentação teórica desenvolvida nos países da América do Norte, em especial nos Estados Unidos, baseia-se em definição alternativa de utilização de medicamentos, citada por Lee & Bergman (1989). A definição de EUM adotada no caso prevê "a prescrição, dispensação e ingestão de medicamentos", traduzindo uma abordagem mais reducionista destes estudos, denomina-

dos qualitativos. Entre eles, podem-se citar os estudos de avaliação e revisão de uso de medicamentos (*Drug Use Evaluation* ou DUE, também chamado *Drug Use Review* ou DUR) e aqueles dedicados ao desenvolvimento de indicadores. Ambos abordam metodologias específicas.

Nos Estados Unidos, o desenvolvimento dos EUM foi fomentado pelas reflexões sobre qualidade, atendo-se aos aspectos clínicos e aos eventos que envolvem a prescrição, a dispensação, a administração e o uso da medicação.

É a prescrição o objeto de estudo no caso de DUR medicamentos. Na metodologia de DUR, o primeiro passo é estabelecer previamente as condições ideais de qualidade às quais se almeja chegar (critérios). As práticas de prescrição prevalentes serão então comparadas. Padrões são obtidos estatisticamente, determinando a faixa de variação entre o ideal e as situações consideradas aceitáveis. A reaplicação dos critérios aos dados coletados classifica-os dentro ou fora dos padrões; as intervenções serão feitas a partir desta análise. Os critérios são revistos continuadamente. Assim procedendo o processo de DUR torna-se "cíclico e dinâmico", segundo Erwin (1991). Lipton & Bird (1991) consideram toda a metodologia de DUR dependente de duas fases: o diagnóstico do problema e a construção de critérios.

Esses estudos centram-se na adequação de uso, buscando cruzar informações pertinentes à indicação, à dose, ao curso e extensão da terapêutica. Utilizam dados de prescrição ligados à clínica do paciente. São geralmente aplicados a toda uma instituição ou a setores específicos, na forma de intervenções contínuas, que propiciem diminuição de custos e incremento de qualidade.

Os estudos de DUR ou DUE podem ser retrospectivos ou prospectivos, de acordo com o ato da prescrição. Enquanto nos estudos retrospectivos analisa-se o uso de fármacos, nos prospectivos, objetiva-se prevenir problemas relacionados à terapêutica antecipando eventos considerados mórbidos.

Uma nova perspectiva dos estudos qualitativos tomou vulto com a ampliação das discussões sobre qualidade. O surgimento da dicotomia controle, delimitando áreas envolvendo processos, *versus* garantia, centrando-se nos resultados, enseja a introdução de indicadores.

Segundo Angaran (1991b), as práticas de DUR/DUE teriam como "etapa lógica seguinte" a utilização de indicadores. O Grupo de Garantia de Qualidade e Desenvolvimento de Indicadores (*QA Indicators Development Group*) da

American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) liga ambas as práticas definindo critérios como "indicadores de garantia de qualidade orientados para os resultados", no seu plano de ação de 1989 (ASHP, 1991).

Indicadores são medidas quantitativas e/ou qualitativas, empregadas a quaisquer aspectos da cadeia de assistência, dispostas a avaliar desempenhos, detectar problemas e orientar a condução de atividades consideradas chaves. Podem ser aplicados a equipamentos, a indivíduos e a processos, em uma instituição, departamento ou sistema de saúde. Sua utilidade está firmemente ligada à validade, e esta estaria relacionada à capacidade do indicador de identificar o problema (MSH, 1997). Leedy (1993) enfoca, ainda, a questão da representatividade da medida como integrante da sua validade, ao passo que Nadzam (1991) utiliza os conceitos de sensibilidade e especificidade como complementares à validade. A sensibilidade estaria ligada à habilidade de detecção de todos os eventos que o indicador se propõe a medir. A especificidade, ou seletividade, diz respeito à estreita e própria ligação entre ambos.

Construído o indicador – geralmente como índice matemático ou razão, ou como condição dicotômica –, os dados coletados são aplicados, e a exemplo de DUR os padrões são construídos estatisticamente e plotados em gráficos. Os eventos que fogem aos padrões são eventualmente examinados com propósito de melhorar o processo ou resultado. A veracidade e confiabilidade das informações que levam à construção do indicador são de grande importância, uma vez que o diagnóstico do processo ou resultado fica comprometido em caso de baixa qualidade dos dados.

A facilidade de aplicação e a relativa maleabilidade a diversos perfis institucionais traduzem a crescente utilidade dos indicadores na área da saúde. Considera-se prioritária a aplicação de indicadores a áreas consideradas críticas, ou a funções-chave na cadeia de assistência. Segundo Nazdam (1991), o órgão encarregado de classificar a qualidade dos serviços prestados pelas organizações de saúde nos EUA (*Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*) recomenda a adoção de indicadores para cinco áreas gerais (prescrição, dispensação, administração, monitorização e controle gerencial do sistema) envolvendo 16 subáreas específicas na utilização de medicamentos.

Capítulo 6

Os Estudos Quantitativos

Histórico

Os países nórdicos, herdeiros comuns do legado étnico e cultural dos povos saxônicos, são os menos permeados por práticas de medicina popular e por terapêuticas tradicionais entre todos os países da Europa. O resultado prático de semelhanças culturais trouxe um paralelismo nas ações de proteção à saúde e um conservadorismo salutar em relação às práticas terapêuticas. Os países nórdicos, de modo geral, têm demonstrado grande empenho no controle de medicamentos ao longo dos anos.

Segundo Lunde (1989), a Noruega foi o primeiro país a estabelecer uma legislação sanitária específica para medicamentos, em 1928. Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia têm sistemas de registro que limitam a entrada de produtos genéricos, além de obrigar a reavaliação do registro original a intervalos regulares, possibilitando a retirada dos produtos cuja razão risco/benefício aumente ou que se provem ultrapassados ao longo do tempo. O resultado prático das ações governamentais envolvendo medicamentos é um mercado enxuto com 1.500 a 3.500 apresentações, variando de país para país, não incluindo as preparações magistrais. Comitês formados por farmacologistas clínicos nas áreas governamentais, independentes dos comitês de registro de medicamentos, comitês autônomos em universidades e associações médicas e farmacêuticas aliam-se ao exercício de um rígido controle de vendas, por intermédio de cooperativas supervisionadas pelos governos, completando o quadro.

Um trabalho pioneiro sobre consumo de medicamentos em seis países europeus, no biênio 1966-1967, foi realizado em Copenhagen por dois consultores da OMS, um da Suécia e outro da Holanda (Engel & Siderius, 1968). Logo após, em 1969, um simpósio sobre o consumo de fármacos realizado em Oslo, sob os auspícios da OMS, veio confirmar a primazia dos países nórdicos no campo dos estudos de consumo.[2] Formou-se o *WHO Drug Consumption Group* que mais tarde tornar-se-ia *WHO Drug Utilization Research Group* (ou DURG). Este, desde então, vem desenvolvendo metodologias próprias para realização dos EUM (Capellà & Laporte, 1989).

Não surpreendentemente, esses países adotaram com vigor as políticas de implantação de formulários terapêuticos e medicamentos essenciais propostas pela OMS. Já em meados da década de 70, passaram a desenvolver, utilizando metodologias próprias, extensos estudos comparativos de consumo. Formou-se o Nordiska Läkemedelsnämnden, ou *Nordic Council on Medicines*, organismo especial para estudar os padrões de consumo, oferta e vendas de medicamentos. A publicação de estatísticas de consumo, a troca de informações sobre utilização de medicamentos e o fomento à pesquisa no campo de consumo de fármacos vieram como conseqüências dessa iniciativa (Nordiska Läkemedelsnämnden, 1990 e 1993).

Fontes de Dados e Uniformização

Fontes de dados mais comuns

Em estudos quantitativos de utilização de medicamentos é muito importante considerar a confiabilidade das fontes de dados disponíveis. O *status* do organismo em que se realiza a coleta não garante *per se* a idoneidade dessas mesmas fontes. Segundo Ruiz (1993), fontes originárias de serviços públicos oferecem maior facilidade de acesso ao usuário, podendo estar, entretanto, comprometidas no que se refere à atualização e integralidade da informação. Já fontes da iniciativa privada podem não oferecer acesso universal.

---

[2] Irlanda do Norte, Holanda e a antiga Checoslováquia vêm também trabalhando intensamente na área.

Capellà (1993) sugere como fontes de dados: registros de vendas, estatísticas de uso em instituições de saúde (provenientes de serviços de previdência médica como prova de custo para fins de reembolso) e prescrições médicas.

Registros de vendas

Os registros e dados de vendas, de forma geral, têm como origem o fabricante ou exportador. Fornecem estimativa da demanda, além de precisar o ponto inicial da cadeia do consumo. Este tipo de dado tem grande utilidade, por exemplo, em auditorias conduzidas pelo sistema de vigilância sanitária, com finalidade fiscal ou científica. Pode ser submetido à comparação com registros de venda a intermediários e a consumidores. Os dados de vendas também podem ter origem nos estabelecimentos comerciais, de modo independente.

No Brasil, recentemente, implantou-se a adoção da fiscalização dos registros de venda de medicamentos psicoativos. As vendas dos demais medicamentos estão agora, por força da Portaria nº 2.814 (Ministério da Saúde), também condicionadas ao registro, lote a lote (Luiza et al., 1999).

Outra modalidade de coleta é feita por agências especializadas, com a finalidade de servir à indústria (a exemplo do *Intercontinental Marketing Statistics* – IMS), fornecer informações à comunidade científica ou ao sistema de vigilância. Estudos quantitativos, envolvendo custos e número de unidades vendidas, resultam dos dados de vendas.

Os registros de vendas em estabelecimentos comerciais foram as primeiras fontes de dados empregadas em EUM. Estudos com base em unidades de custo e envolvendo número de unidades vendidas tiveram aí sua origem. Com o tempo, entretanto, como expõe Capellà (1993), ambas as abordagens apresentaram problemas. A dúvida quanto à validade das unidades de medida aliada à impossibilidade de comparação dos resultados entre países distintos tornaram-se os maiores empecilhos.

Devido às condições particulares de mercado, renda *per capita*, regulamentação e economia de cada país, estatísticas de despesas per capita ou de consumo baseado no custo podem dar uma idéia equivocada da realidade. Comparar consumos no mesmo país em diferentes períodos também acarreta problemas em casos de alta inflação ou de grande flutuação de preços.

Apesar de ser considerada uma unidade de medida mais confiável, o número de unidades vendidas tem também limitações. As apresentações dos medicamentos variam de acordo com o país e, em uma mesma unidade, pode haver diferença entre número de subunidades (comprimidos, supositórios, óvulos, cápsulas, ou de unidades de volume, em caso de preparações líquidas).

Estatísticas de uso

Nos países desenvolvidos, onde o ônus do custo dos medicamentos é responsabilidade do Estado (na Suécia, por exemplo), as estatísticas de uso, baseadas na coleta realizada por instituições de previdência para fins de reembolso, são bastante utilizadas, confiáveis e de fácil acesso. Nas situações em que os sistemas de previdência oferecem reembolso total e podem-se especificar qualidades e quantidades, o panorama de consumo produzido por esses dados é razoavelmente fiel à realidade. Entretanto, nos casos de teto de cobertura, em que se reembolsa apenas uma parte do valor total dos medicamentos em uma receita ou prescrição, os dados se apresentam insatisfatórios. Possivelmente, parte dos medicamentos utilizados não chega a ser relacionada na estatística final. Países do Terceiro Mundo não dispõem de um sistema de assistência global e integralizado o suficiente para possibilitar o reembolso total de medicamentos. Empresas de previdência privada poderão cobrir amostras de população (atuando em instituições), ou adotar políticas de teto de reembolso.

Prescrições

As prescrições médicas, isoladamente ou em prontuário, são outra fonte de dados muito usada, seja em cenários hospitalares ou ambulatoriais. Gianni Tognoni, em palestra proferida em visita ao Brasil, entretanto, fez restrições ao uso do prontuário e de prescrições como fontes exclusivas de dados, principalmente se o objetivo for empregá-los em estudos retrospectivos. Sugeriu seu acompanhamento apenas em estudos prospectivos. Para relacionar a realidade da terapêutica à prescrição, Bergman, Norlin & Wiholm (1979:79) consideram que prescrições e registros de administração "sejam talvez o elo mais fraco na pesquisa devotada à avaliação e à utilização de medicamentos". Essas fontes merecem, portanto, um uso cauteloso por parte do pesquisador, mas podem ser

validadas por meio de cruzamento de informações constantes em outras fontes. Por exemplo, pesquisas nas cópias de prescrição que chegam à farmácia ou que estão anexadas ao prontuário médico podem ser corroboradas pelas fichas de evolução do paciente. Se há proximidade temporal entre a suposta ocorrência e a coleta pode-se também entrevistar médico e/ou paciente, de acordo com protocolo de ética em pesquisa.

Utilizar a prescrição como fonte de dados oferece algumas vantagens. Pode-se produzir uma série de parâmetros de medida, como número de prescrições para dado medicamento, número de unidades de dado medicamento por prescrição, entre outros. Serradell, Bjornson & Hartzema (1987) relatam que, apesar de mais fiel na representação do consumo do que os dados de custo, os dados de prescrição ainda apresentam inconsistências. Esbarra-se em considerações, como o período coberto pela prescrição (que pode ser variável), a reapresentação da mesma (o que pode ser usual) e a incerteza quanto ao seu aviamento. Lunde et al. (1979) sugerem que a utilização da prescrição como fonte obriga incluir o diagnóstico como meio de interpretar corretamente os dados, o que nem sempre é possível.

Fontes próprias do serviço de farmácia

Tendo em vista as dificuldades com as fontes mais comuns, podem-se utilizar outras. Ruiz (1993) menciona outras fontes de dados de consumo originárias de instituições de saúde, aplicáveis tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. São eles os registros de entrada e saída de medicamentos de almoxarifado ou estoque da farmácia institucional e os registros de dispensação de medicamentos pelo serviço de farmácia. Unidos, constituem ferramenta de auditoria interna em um serviço de farmácia, pois dão conta do que saiu do estoque, correspondente ou não ao efetivamente dispensado. Os registros de dispensação, por sua vez, de onde se obtêm os dados de fornecimento, dão uma estimativa do que foi consumido. Esta estimativa será tanto mais correta quanto forem freqüentes os mecanismos de controle de saída da medicação e devolução dos medicamentos não utilizados. As fontes de dados mencionadas por Ruiz são de fácil acesso e particulares ao próprio serviço de farmácia.

Uniformização dos dados: o sistema ATC e a DDD

Com o passar do tempo, e com a constatação da importância dos EUM, duas necessidades se confirmaram. Primeiramente, uma nova unidade de medida, que permitisse uniformidade de expressão de resultados e troca de informações. Em segundo lugar, um sistema unificado de classificação, que organizasse de forma clara o arsenal terapêutico disponível. Uma linguagem, portanto, comum e ao alcance do pesquisador.

Criado na Noruega no início dos anos 70, o sistema *Anatomical-Therapeutic-Chemical* (ATC), de classificação de fármacos, foi desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot* (NMD). Construído com base em um sistema já em uso pela *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPhMRA), foi adotado pelo *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (1993a), entidade ligada à OMS e financiada pelo NMD.

Determinando em primeiro lugar a classificação, está o sítio de ação ou sistema, no qual age o fármaco. O primeiro nível é composto atualmente por 14 grupos anatômicos principais, segundo o *WHO Collaborating Centre* (1993b). São eles:

A - Trato alimentar e metabolismo
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos
C - Sistema cardiovascular
D - Dermatológicos
G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais
H - Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)
J - Antiinfecciosos gerais para uso sistêmico
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M - Sistema músculo-esquelético
N - Sistema nervoso central
P - Antiparasitários
R - Sistema respiratório
S - Órgãos dos sentidos
V - Vários

A mesma fonte explana a estrutura do sistema de classificação e suas particularidades. Os níveis 2, 3, 4 e 5 estão relacionados à ação terapêutica. O segundo nível corresponde ao grupo terapêutico principal; o terceiro ao subgrupo terapêutico/farmacológico e o quarto nível ao subgrupo terapêutico/ farmacológico/químico. O quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco. Alguns princípios básicos regem o sistema:

- cada preparação farmacêutica deve possuir apenas um código ATC, de acordo com seu uso terapêutico principal (baseado na literatura corrente);
- usos diferentes da mesma substância (geralmente em dosagens diferentes) darão origem a códigos diferentes;
- formulações diferentes para uso tópico e sistêmico da mesma substância terão códigos distintos;
- diferentes formas estereoisoméricas terão códigos separados.

Dessa forma, um pesquisador pode classificar uma preparação simples (com um único componente ativo acrescido ou não de adjuvantes técnicos) ou uma preparação associada (dois ou mais componentes ativos pertencentes ou não ao mesmo grupo terapêutico, acrescidos ou não de adjuvantes técnicos).

Facilitando sobremaneira o trabalho dos interessados em estudar, através do sistema ATC, a utilização de medicamentos, grande quantidade de fármacos já encontra-se classificada pelo *WHO Collaborating Centre*, por ordem alfabética do nome genérico (1994a).

Pode-se solicitar a esse centro a classificação de fármacos novos. Porém, preparações simples têm prioridade. As associações em doses fixas mais largamente utilizadas, como por exemplo, diuréticos + agentes beta-bloqueadores ou antiinfecciosos + inibidores enzimáticos podem também requerer classificação.

Os exemplos a seguir ilustram o sistema (WHO, 1994b).

- Exemplo 1 (preparação simples): ampicilina

J	antiinfecciosos gerais para uso sistêmico
J01	antibacterianos para uso sistêmico
J01C	antibacterianos beta-lactâmicos/penicilinas
J01CA	penicilinas de largo espectro
J01CA01	ampicilina

• Exemplo 2 (preparação associada): imipenem + inibidor enzimático

J	antiinfecciosos gerais para uso sistêmico
J01	antibacterianos para uso sistêmico
J01D	antibacterianos beta-lactâmicos /outros
J01DH	carbapenens
J01DH51	imipenem + inibidor enzimático

A unidade de medida chamada DDD (*Defined Daily Dose* ou Dose Diária Definida) foi também desenvolvida pelo NMD, sendo adotada pelo *Drug Utilization Research Group* (DURG) e recomendado pela OMS, a partir de 1981, para uso em estudos de utilização de medicamentos (WHO, 1993a). Como condição necessária para alocação de DDD está a prévia classificação do fármaco pela ATC.

A DDD é definida pelo *WHO Collaborating Centre* (1993a) como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco, na sua indicação principal, em adultos (a referência de peso é de 70 kg) e destaca algumas considerações:

• a dose terapêutica é considerada, salvo nos casos em que a principal indicação seja profilática, quando será listada;
• a mesma DDD é dada em casos de diferentes vias de administração, a não ser que a biodisponibilidade seja comprovada e substancialmente diferente;
• DDDs diferentes serão assinaladas a distintos estereoisômeros;
• a DDD para determinada substância em preparação simples deverá ser a mesma para a substância em preparação associada;
• em preparações associadas a DDD dependerá do componente mais importante ou daqueles que determinam conjuntamente a ação terapêutica (muitas associações não têm DDD listada justamente em função da dificuldade de determinação de dose e das múltiplas apresentações);
• preparações associadas em doses fixas são consideradas caso a caso, de acordo com a classificação ATC;
• as DDDs de preparações de liberação controlada e de administração intermitente (ex: hormônios) são consideradas dividindo-se a dose total administrada no período pelo número de dias de tratamento;
• algumas preparações não têm DDD listada. São elas: preparações de uso tópico, soluções intravenosas, soros, vacinas e extratos de alérgenos, antineoplásicos,

anestésicos gerais e locais e contrastes radiológicos. Para preparações simples as DDDs são expressas em quantidade de ingrediente ativo. As unidades usadas são: (g) grama; (mg) miligrama; (µg) micrograma; (mmol) milimol; (E) unidade; (TE) mil unidades; (ME) milhão de unidades;

- mesmo preparações para uso pediátrico terão expressas DDDs de adulto;
- o estabelecimento de uma DDD para determinado fármaco independe da duração do tratamento;
- a DDD não é uma dose recomendada, mas uma unidade de medida que permite comparação entre resultados.

O *WHO Collaborating Centre* determina as DDDs de uma multiplicidade de fármacos em preparações simples e associações através de constantes revisões na literatura corrente, listando-as (1994b). Por intermédio da consulta à listagem, pode-se ter o valor da DDD para determinado fármaco.

A DDD pode ser expressa de formas diferentes, dependendo do tipo de estudo que se pretende realizar. Geralmente, o primeiro passo é calcular o número de DDDs, de acordo com a fórmula a seguir – equação 1 (Ruiz, 1993):

$$\text{nº de DDDs} = \frac{\text{nº de unidades vendidas ou dispensadas} \times \text{nº de formas farmacêuticas por unidade} \times \text{quantidade de princípio ativo por forma farmacêutica}}{\text{valor da DDD}}$$

Para estudos populacionais (os primeiros a serem realizados com a utilização da DDD), nos quais o dado coletado é o número de unidades vendidas ou dispensadas, é considerada correta a utilização da expressão DDD/1.000 hab./dia (lê-se: número de DDDs por mil habitantes por dia. Capellà, 1993), que, ainda segundo Ruiz (1993), podemos calcular desta forma – equação 2:

$$\text{DDD/1.000 hab./dia} = \frac{\text{nº de DDDs} \times 1.000}{\text{nº de hab.} \times 365 \text{ dias}}$$

O seguinte exemplo ilustra a interpretação dos números obtidos. Um resultado de 56 DDD/1.000 hab./dia significa que 56 doses de dado fármaco foram

consumidas por grupo de mil habitantes por dia; ou que 56 habitantes de cada mil fizeram uso de uma dose (uma DDD) por dia (5,6% da população).

Com o objetivo de realizar estudos dentro de unidades hospitalares, Bergman et al., em 1980, desenvolveram a DDD/leito-dia (lê-se número de DDDs por leito-dia). Justifica-se, pois, o emprego do termo leito-dia – "unidade de medida que representa a disponibilidade de leito hospitalar, em um dia hospitalar" (Brasil, 1987:16) – como denominador, tendo como condição necessária a contagem conjunta do dia de admissão e do dia da alta como 1 (um) leito-dia.

Esta abordagem da DDD foi posteriormente ampliada para expressar percentagem (Hekster et al., 1982), utilizando-se hoje rotineiramente a DDD/100 leito-dias (lê-se número de DDDs por cem leito-dias). Segundo Capellà (1993), resultados expressos desta maneira fornecem uma estimativa do consumo percentual de dado medicamento em determinado período. Já de acordo com Hekster et al. (1982), a DDD/100 leito-dias sugere a probabilidade de uso de determinado fármaco por um paciente.

Capellà (1993) e Ruiz (1993) recomendam o cálculo da forma a seguir – equação 3:

$$\text{DDD/100 leito-dias} = \frac{\text{nº de DDDs} \times 100}{\text{taxa de ocupação} \times \text{nº de leitos disponíveis} \times \text{tempo em dias}}$$

A interpretação dos resultados se dará de modo análogo ao do exemplo anterior.

Um resultado de 13,5 DDD/100 leito-dias significa que, em um dado período, para cada cem leito-dias (representando pacientes internados) 13,5 doses de dado fármaco foram consumidas; ou que 13,5 pacientes, de cada cem internados (13,5% dos pacientes), fizeram uso de uma dose (uma DDD) no período.

A DDD é uma unidade de medida muito útil para estudos de utilização em que o objetivo seja a comparação de dados. É independente de diferenças de preço ou de dose, segundo Wertheimer (1986).

Em situações ideais de uso, a DDD teria embutida uma medida de prevalência de uso de dado medicamento ou mesmo de prevalência de dada enfermidade. Isto se dá em casos de utilização contínua em dado período, exem-

plo dos fármacos antidiabéticos, citados por Bergman & Sjöqvist (1984). Para fármacos de uso intermitente, como antiinfecciosos, esta relação é menos evidente (Nordiska Läkemedelsnämnden, 1990). Os dados expressos em DDD, de modo geral, devem sofrer cuidadosa interpretação. As limitações da DDD merecem atenção:

- os números englobam toda uma população ou o conjunto de pacientes internados em uma unidade de saúde, sem distinção de idade, sexo, patologias (Wertheimer, 1986);
- vários fármacos podem ser utilizados em doses diferentes, dependendo da indicação, da associação terapêutica ou tradição médica, e resultados discrepantes podem ocorrer (Bergman & Sjöqvist, 1984; Lee & Bergman, 1989). De acordo com o estudo que se pretende realizar (WHO, 1993a), esses dados deverão ser levantados de modo complementar aos resultados expressos em DDD;
- a DDD não prevê variações no cumprimento do regime terapêutico por parte do paciente (Lee & Bergman, 1989);
- a DDD nem sempre reflete a prevalência de enfermidades ou de uso de medicamentos (por variações de dose e/ou uso descontínuo) (Clarke, Gray & Hampton, 1994);
- a DDD não diferencia o uso em pediatria (Lee & Bergman, 1989).

Muitos problemas enfrentados no trabalho com a DDD, entretanto, poderão ser contornados, desde que se leve sempre em conta a sugestão de Lunde et al. (1979), de que não se deve considerar a DDD algo mais do uma unidade técnica de medida e comparação.

O uso da DDD em estudos que envolvem pediatria causam problemas em função da grande diferença de magnitude da dose. Segundo Lee & Bergman (1989), a situação pode levar a uma subestimativa da exposição da população. Em um extenso trabalho sobre uso de fármacos e lactação ao longo de oito anos, no Instituto de Farmacoterapia da Universidade de Oslo, Ingrid Matheson (1991) aborda a necessidade de se adaptar a DDD como unidade de medida, em EUM na área da pediatria, mais especificamente no trabalho com neonatos e lactentes. Ela revisou os sete fármacos mais freqüentemente prescritos para lactentes na Noruega (paracetamol, fenoximetilpenicilina, amoxicilina,

eritromicina, teofilina, diazepam e alimemazina), nas doses usualmente prescritas. Delimitou a idade máxima em 3 meses com limite máximo de peso em 5 kg. A partir da revisão de doses, traçou a razão entre elas e a DDD para cada fármaco, chegando ao valor médio de 0,14. Aproximou o valor para facilitar cálculos, arbitrando assim a DDDi (*Infant Defined Daily Dose* ou Dose Diária Definida para Lactentes) como sendo 1/10 da DDD.

A DDDi é, portanto, obtida a partir da DDD. Nas equações 1 e 3, basta substituir o denominador e o numerador, respectivamente. Partindo-se da definição a seguir (Brasil, 1985):

$$\text{Taxa de ocupação de leitos} = \frac{\text{nº de paciente-dias}}{\text{nº de leitos disponíveis} \times \text{tempo em dias}}$$

pode-se simplificar a equação 3, resultando na equação 4:

$$\text{DDDi/100 leito-dias} = \frac{\text{nº de DDDis} \times 100}{\text{nº de paciente-dias}}$$

Como meio de contornar a distância entre a dose realmente prescrita na prática clínica diária e a DDD, desenvolveu-se outra unidade de medida, a PDD, ou *Prescribed Daily Dose* (Dose Diária Prescrita). A PDD pode variar, tanto de acordo com indicação/patologias quanto em tradições terapêuticas. Esta unidade é estabelecida para a situação em exame através do levantamento criterioso das prescrições médicas, entrevistas com pacientes, ou registros da farmácia. Pode-se se empregar, também, como unidade a técnica de comparação. Particularidades como idade, sexo e tipo de terapêutica devem ser levantados paralelamente (WHO, 1993a).

Segundo Almeida Filho & Rouquayrol (1992:195), "toda metodologia de investigação precisa ser avaliada em sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo – dimensões da validade operacional". O sistema ATC, a DDD e as unidades derivadas sofrem revisão anual no *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (1993a), que conta ainda com consultoria permanente de um Grupo de Trabalho da OMS, congregando representantes dos pesquisadores europeus, na área de utilização de medicamentos.

Capítulo 7

Outras Abordagens dos Estudos de Utilização de Medicamentos

Os EUM englobam, atualmente, tanto os paradigmas adotados pelas escolas escandinava e americana, quanto propostas metodológicas de diferentes origens – algumas recentes e outras já bem estabelecidas, como é o caso da Espanha.

O país é cenário de um mercado farmacêutico caótico (que lembra o dos países em desenvolvimento, com multiplicidade de apresentações e *marketing* poderoso). Dispõe de um sistema de regulamentação que vem se desenvolvendo há cerca de vinte anos, para fins de ajuste às exigências da Comunidade Européia.

Em vez de restringir o mercado, o país adotou uma política que privilegia a implantação de centros de informação de medicamentos, programas educativos, bem como uma política de auditoria terapêutica sobre a prescrição. Foram desenvolvidas metodologias para estudos qualitativos que direcionaram a prática terapêutica no sentido da racionalização. Dois exemplos propostos por Laporte et al. (1983) são a classificação de medicamentos por "valor intrínseco" (categorias: alto, relativo, duvidoso, sem valor e inaceitável), com base na existência de fundamentos de eficácia e efetividade para seu emprego, e a determinação do "grau esperado de utilização" (categorias: alto potencial de utilização, relativamente alto potencial, potencial limitado e potencial não considerado), com base no julgamento de farmacologistas clínicos. O cruzamento das informações produzidas forneceria conhecimento quanto à qualidade da terapêutica.

Outros países europeus têm se dedicado a estudos que utilizam, simultaneamente, as abordagens qualitativa e quantitativa. Exemplos são o trabalho de Montanaro et al. (1992), na Itália, que analisa os hábitos de prescrição na re-

gião da Emilia Romagna, permitindo verdadeira auditoria terapêutica, e o de Öreberg et al. (1992), na Suécia, em que se relacionam vendas de medicamentos cardiovasculares em diferentes municipalidades com taxas de morbi-mortalidade e padrões socioeconômicos.

Também na Suécia, o estudo de Isacson et al. (1993), analisando prescrições de benzodiazepínicos, evidencia que, mesmo na Escandinávia, novos tipos de EUM estão se delineando, fugindo do hermetismo dos primeiros tempos. Os três utilizam a DDD como metodologia ancilar, tirando justo proveito da ferramenta, sem, todavia, deixar de apreciar suas limitações.

Os estudos de cumprimento de regime terapêutico (*compliance*) constituem um vertente interessante, em que se destacam aspectos antropológicos e sociológicos. Muitos destes trabalhos são ocasionados por discrepâncias verificadas em estudos quantitativos de consumo. Tem-se verificado que fatores ligados a características dos pacientes (idade, sexo, estado civil), ao medicamento (sabor, dificuldade de manuseio da embalagem), à patologia (curso sintomático ou assintomático, crônico ou agudo) e ao esquema terapêutico (número de medicamentos em uso, freqüência posológica) têm tido importante influência no grau de adesão dos pacientes ao tratamentos prescritos.

Estudos de abastecimento, custo e gestão de estoques estão também ligados aos estudos de consumo, principalmente do ponto de vista administrativo, como se verifica no trabalho de Lozano-Ortiz et al. (1991). Afirmam os autores que a repercussão econômica da terapêutica medicamentosa estaria ensejando os estudos de utilização de medicamentos. O bom planejamento dos estoques e da melhor maneira de efetivar a distribuição dependem basicamente do conhecimento integral da demanda.

Ao mesmo tempo crescia o paradigma da medicina baseada em evidências. Passou-se a utilizar, na prática médica, a avaliação econômica com o objetivo de prover informações importantes para as decisões clínico-administrativas relacionadas à terapêutica. Perguntava-se qual a abordagem mais econômica para o paciente e para o sistema de saúde, entre duas ou mais igualmente efetivas. Hoje disseminada, essa visão, que alia as idéias de avanço da técnica e de medidas de contenção dos custos (Dranove, 1995), encontra-se firmemente estabelecida mediante a utilização generalizada da avaliação tecnológica pelas disciplinas da área da saúde.

Originados dessa aproximação, os estudos farmacoeconômicos conquistaram recentemente um lugar de destaque entre os EUM. Propõem-se a comparar medicamentos e tratamentos, de modo que se possa usufruir de melhor retorno para o paciente a um custo menor para a unidade ou sistema de saúde. São estudos analíticos. Abrangem estudos de minimização de custos, de custo-benefício, de custo-efetividade (os dois mais comuns) e de custo-utilidade (mais sofisticados do ponto de vista metodológico), que envolvem parâmetros de qualidade de vida (Drummond, 1997).

Trabalhos essencialmente teóricos, como o de Jolicoeur et al. (1992), no qual há detalhamento da metodologia de análises, embasam estudos de outros investigadores. A minimização de custos, análise ao alcance de qualquer farmacêutico inserido na assistência, encontra expressão prática em trabalho de Liaropoulos (1993). O autor sugere a adoção de antibióticos de administração única diária como medida de economia e qualidade da assistência, influindo, por sua vez, no consumo. Roark (1993) reitera que o custo de medicamentos compõe uma parcela expressiva do total médio dos gastos hospitalares. Recomenda, ainda, estratégias custo-efetivas como único meio de superar situações críticas, ocasionadas pela adoção cada vez maior de práticas de medicina intensiva e de dispendiosas novidades terapêuticas, no futuro.

Capítulo 8

Os Estudos de Utilização de Medicamentos e a Qualidade na Assistência

Marcos Metodológicos Relacionados à Avaliação da Qualidade: a abordagem de Donabedian

O que representa qualidade na assistência ?

Conforme a definição adotada por Donabedian (1984:6-7), "a qualidade da atenção médica consiste na aplicação da ciência e da tecnologia médica de uma maneira que renda o máximo de benefícios para a saúde sem aumentar com isto seus riscos". Para o autor, o conceito a seguir é fundamental para os valores, a ética e as tradições das profissões da saúde: "no mínimo não lesar, geralmente fazer algum bem e, idealmente, realizar o maior benefício que seja possível alcançar em qualquer situação dada".

Lee & Jones (1990:245) propõem 'artigos de fé' como balizadores de uma boa assistência médica, os quais, ainda que refletindo valores de uma visão corporativa, são considerados aspectos clássicos e, certamente, ainda bastante oportunos. Para os autores, a boa atenção médica:

- limita-se à prática de uma medicina racional baseada na ciência;
- enfatiza a prevenção;
- requer a cooperação inteligente entre o público leigo e os profissionais da medicina científica;
- trata o indivíduo como um todo;
- requer uma relação pessoal estreita e continuada entre o médico e o paciente;
- está coordenada com o trabalho e a assistência social;

- coordena todos os tipos de serviços médicos;
- implica a aplicação de todos os serviços de que dispõe a medicina científica moderna às necessidades de todos.

Assim, o debate sobre qualidade em saúde deve ser precedido da discussão do conceito de assistência. Pode-se analisar a assistência à saúde utilizando ou uma abordagem predominantemente técnica ou uma que tem, como base, a relação interpessoal.

O uso de medicamentos, incidentalmente, permeia também o campo das relações pessoais, na medida em que pode instrumentalizar o 'contrato' firmado entre o terapeuta e o paciente. Muitas vezes, a decisão de seu uso envolve questões socioculturais.

Donabedian (1986) aborda aspectos bastante pertinentes em relação ao uso de medicamentos. O primeiro deles diz respeito à qualidade em relação à quantidade de assistência. Há um consenso de que uma atenção insuficiente compromete a qualidade. Porém, quando a atenção é de todo desnecessária ou excessiva, pode-se dizer que o conjunto ou alguma de suas partes provavelmente não contribuirá à saúde ou ao bem-estar do paciente. Pode mesmo ser prejudicial, portanto defeituosa em qualidade, já que o potencial prejuízo não está compensado por nenhuma expectativa de proveito. Ainda que desprovida de prejuízos diretos, pode-se dizer que uma atenção desnecessária compromete a qualidade, ao consumir tempo e dinheiro que poderiam estar empregados em outra situação.

Outra aspecto é, pois, a relação entre qualidade e custo. É óbvio que qualidade custa dinheiro, entretanto, esta relação está longe de ser linear. Qualidade e custo estão relacionados de diversas maneiras. Assim, quando a atenção é 'excessiva', além de potenciais prejuízos diretos, resulta mais cara.

Outra situação de desperdício ocorre ao se utilizarem recursos dispendiosos em situações que poderiam ser resolvidas com recursos mais baratos. O desafio é encontrar o ponto ótimo do máximo de benefício que acarrete o mínimo de custos e de riscos em cada situação.

A opção pelo uso de uma tecnologia de ponta para a solução de um caso individual poderá significar deixar uma parte da população desassistida. Mesmo em países desenvolvidos este já é um drama evidente. Nos Estados Unidos,

famosos na predileção pela tecnologia de ponta, constata-se que 35-40 milhões de pessoas não estão cobertas por qualquer tipo de seguro-saúde (Caper, 1991).

A avaliação da qualidade irá também variar segundo a ótica empregada (Donabedian, 1984). O profissional julgará a qualidade sob critérios geralmente técnicos e valorizará situações que lhe tragam satisfação no trabalho. Para ele, será interessante dispor e utilizar os melhores recursos oferecidos pela ciência e tecnologia. Já o paciente, em uma ótica individual, estará interessado no máximo de bem-estar que possa alcançar, o que não necessariamente será compatível com a avaliação técnica, pois seu juízo estará fundamentado em valores pessoais e socioculturais. Seu julgamento sobre o uso de um medicamento ou tecnologia que lhe traga efeitos colaterais desagradáveis mais imediatos ou mais importantes, a seu juízo, que os possíveis benefícios, poderá variar substancialmente em relação ao julgamento do profissional.

Uma última abordagem será o julgamento 'social' de qualidade. Quando, por exemplo, a concentração de esforços e recursos no desenvolvimento de determinadas tecnologias, em detrimento de outras que se apliquem na resolução de problemas que atingem um determinado grupo populacional, resultará em níveis absolutamente distintos de satisfação entre os grupos. Um aspecto sempre subjacente a estas abordagens é o dilema ético. Devido à escassez de recursos, nem sempre se podem utilizar os avanços mais recentes da ciência e da tecnologia.

Quais os enfoques básicos na avaliação da qualidade?

Donabedian (1984) considera três enfoques básicos para a avaliação de qualidade: estrutura, processo e resultado.

Estrutura engloba as características relativamente estáveis dos provedores de atenção médica, os instrumentos e recursos necessários à atenção – humanos, físicos e financeiros. A qualificação do profissional, bem como sua satisfação também são consideradas parte da estrutura. O emprego da estrutura como medida indireta da qualidade depende da natureza da influência que exerce sobre a assistência. Os métodos estruturais mais comuns são o credenciamento e a licença para exercício da prática do profissional de saúde e a acreditação do estabelecimento de saúde.

O processo está representado por toda a série de atividades que ocorrem entre profissionais e pacientes, que geralmente resultam em registros escritos. Poderão ser avaliadas por meio de exame desses registros como também por intermédio de observação direta. Segundo Vuori (1991:21), "o fundamento da abordagem do processo é simples: se todos fazem aquilo que, à luz do conhecimento corrente, é considerado correto, é provável que o resultado seja melhor do que se o processo correto não for seguido".

O método mais comum de abordagem do processo é a auditoria médica, que pode ser definida como uma avaliação retrospectiva da qualidade do cuidado, com base no registro. Este método vem sendo empregado também para avaliar os procedimentos realizados pelas outras categorias de profissionais. Há ainda o *peer review*, ou revisão entre pares, método em que cada profissional é avaliado por um grupo de colegas, o que traz as distorções comuns ao corporativismo. Para ser utilizado como medida estimativa da qualidade, o processo deve estar fortemente relacionado ao resultado (Donabedian, 1984; Vuori, 1991; Oakley & Badham, 1983).

Por resultado entende-se a mudança no estado da saúde do paciente que possa ser atribuída à assistência médica. Como o objetivo dos cuidados pode ser a cura da doença ou a interrupção de sua progressão, a restauração da capacidade funcional ou o alívio da dor e do sofrimento, além, é claro, da satisfação do paciente, o sucesso dos cuidados, e portanto a qualidade, poderá ser medido pelo alcance desses resultados. Pode-se também considerar, além dos aspectos físicos e fisiológicos, o melhoramento da função social e psicológica do paciente, incluindo aí sua satisfação, os conhecimentos adquiridos sobre sua saúde e a mudança de atitude a eles relacionada. Ainda que o enfoque do resultado seja considerado a medida mais direta da qualidade da atenção, quando se discute uma ação específica, é difícil mensurar sua contribuição exata no resultado final (Donabedian, 1984; Vuori, 1991).

Pela definição de Donabedian (1986), 'critério' é um componente da estrutura, do processo ou do resultado com relação à qualidade. O 'padrão' seria a expressão quantitativa. Assim, a razão enfermeiras-leito de um hospital ou o não uso de certo antibiótico sem a prévia realização de antibiograma expressariam critérios. Em contrapartida, a designação de pelo menos duas enfermeiras para cada leito de CTI e a regra de que não se deve usar nenhum antibiótico sem antibiograma expressariam padrões.

Donabedian fornece ainda algumas características descritivas dos critérios que podem ser relativos à estrutura, ao processo ou ao resultado. Quanto à fonte, podem ser normativos, quando baseados em fontes autorizadas, ou empíricos, quando fundamentados na prática. Quanto à pré-especificação, podem ser classificados como explícitos, quando claramente pré-especificados, ou implícitos, quando baseados no julgamento do profissional que os aplica. Os critérios explícitos têm sido mais utilizados por apresentarem menos variabilidade interpessoal e serem mais baratos, dada a possibilidade de emprego de profissionais menos experientes na sua aplicação.

A avaliação ou controle da qualidade fazem sentido como parte de um programa de garantia da qualidade, sendo importantes instrumentos de gestão, permitindo detectar desvios quanto à realização das metas propostas.

Uma proposta metodológica bastante interessante de avaliação da qualidade é o uso dos chamados eventos traçadores, conforme proposto por Kessner, Kalks & Singer (1973). São eleitas doenças-chave que permitam traçar o percurso do paciente durante o processo de assistência. A adaptação deste método consiste em eleger eventos representativos dos aspectos que se pretende aferir. Exemplo no âmbito da assistência farmacêutica é o relato de Johnson et al. (1996), em que se discute a necessidade de prover ao paciente (no caso pacientes pediátricos), na própria unidade de saúde, o medicamento prescrito, de modo que ele tenha uma atenção resolutiva. A dispensação seria um evento traçador. Tratamentos de pacientes que receberam alta munidos apenas da prescrição não apresentaram a mesma efetividade. Neste trabalho, os autores enfatizam que o farmacêutico precisa se envolver com a avaliação e o controle da qualidade, para garantir os resultados que deseja: a efetividade do tratamento e a satisfação do paciente.

Na literatura encontram-se muitos outros exemplos. A temática da qualidade, sob todos os aspectos, tem sido cada vez mais abordada, explícita ou implicitamente, em artigos de revistas médicas e farmacêuticas. Basta uma consulta rápida a periódicos dirigidos à classe farmacêutica para constatar que, em vários artigos, se discute a qualidade da assistência prestada, bem como se propõem intervenções nos seus processos e resultados (Flynn et al., 1999; Ryan, 1999; Schneider, 1999; Hasegawa, 1999).

O desenvolvimento de atividades e processos envolvidos na mensuração da qualidade, têm, *per se*, um enorme potencial de majorar a qualidade da assistência (Casalino, 1999). O desenrolar de EUM em unidades e sistemas de saúde é uma destas atividades. A seguir discutem-se, a propósito dos EUM, aspectos envolvendo assistência farmacêutica e qualidade.

Incrementando a Qualidade da Assistência Farmacêutica: o processos de dispensação, o aporte de informação e a realização de EUM como estratégias

A busca pela qualidade

Donabedian (1988:174) postula a qualidade como "a capacidade de chegar a metas desejáveis através de meios legítimos". Já saúde, para o autor, é "uma melhora mensurável de funções físicas ou fisiológicas". Em uma associação simples e direta destes dois conceitos, pode-se afirmar que o melhoramento das condições de saúde pode ser resultado de procedimentos de incremento da qualidade. Para tanto, algumas metas intermediárias estariam aí envolvidas: saneamento, moradia, emprego, segurança, educação e assistência à saúde.

Esta última, especificamente, se dá no âmbito do sistema de saúde, em organizações direcionadas para esse fim. Laffel & Blumenthal (1989) propõem uma abordagem cíclica na busca da qualidade em organizações de saúde: a avaliação das condições atuais, a investigação da adequação das condições aos padrões desejáveis e o direcionamento destas condições, através de intervençõespara atingir a meta. Uma vez atingida, esta (a meta) deve ser reformulada para um nível maior de exigência. A busca pela qualidade é, portanto, um processo contínuo. A efetivação das metas envolve ações cuidadosamente executadas, a partir de estratégias definidas e organizadas por uma série de profissionais treinados, trabalhando em equipe.

Constata-se, assim, que a busca pela qualidade da assistência envolve bem mais do que serviços médicos prestados. Processos ancilares ao diagnóstico e às ações médicas, efetuados por não-médicos, também profissionais da equipe

de saúde, contribuem para o sucesso da empreitada (Laffel & Blumenthal, 1989). Dentre os profissionais de saúde direta e indiretamente envolvidos com o paciente está o farmacêutico.

A qualidade da assistência farmacêutica, segundo Cowen (1992), tem sido comprometida, historicamente, pelo desgaste das relações interprofissionais no contexto das unidades de saúde, entre outros fatores. A posição hegemônica da classe médica aliou-se ao papel secundário assumido pelo farmacêutico na cadeia da assistência. Este, infelizmente, centrou-se no medicamento como objeto de trabalho, cumprindo funções administrativas sem a adequada dimensão sanitária.[3] A priorização da equipe multidisciplinar em detrimento daqueles papéis corporativos, tendência anunciada pela visão industrial da medicina, tornou fato o reconhecimento do trabalho do farmacêutico e de outros profissionais de saúde, possibilitando o desenvolvimento de atividades comuns e absolutamente essenciais em um ponto nevrálgico: o medicamento (Bonal, 1979; Avorn, 1997; ASHP, 1996).

A DISPENSAÇÃO E O PAPEL DO FARMACÊUTICO

A dispensação farmacêutica, momento decisivo para a assistência farmacêutica, deve se processar em um cenário de colaboração entre o médico, como profissional que prescreve, o farmacêutico, como aquele que analisa e efetiva a dispensação, e o paciente, alvo dos cuidados assistenciais. O fluxo da informação, iniciado pela consulta médica, tem continuidade no recinto da farmácia, onde o paciente vai ser esclarecido sobre itens da prescrição médica, dose, posologia, cuidados especiais na reconstituição e/ou armazenamento, considerações ao tomar o medicamento, possíveis interações, efeitos adversos etc. (Newton et al., 1996).

Esta função informativa e educativa da dispensação torna-a peça chave na cadeia da assistência à saúde. Seguindo a argumentação de Hepler & Strand (1990), que chamam atenção para as responsabilidades e oportunidades profissionais dos farmacêuticos, o aconselhamento no ato da dispensação cria um novo vínculo assistencial envolvendo farmacêutico e paciente. Este vínculo,

---

[3] Cf. Haaijer-Ruskamp & Hemminki (1993), Hepler & Strand (1990), Knapp (1992) e Summerfield (1995).

chamado atenção farmacêutica, caracteriza-se como a parte da assistência voltada exclusiva e diretamente ao paciente, em que se prioriza o cuidado integralizado e atuante.

Pacientes e médicos vêem a função de dispensar de maneiras distintas. Tradicional campo do farmacêutico, a dispensação não é valorada positivamente pela sociedade (Arancibia, 1990). De modo a tornar mais melindrosa a situação, farmacêuticos e médicos têm seguido trajetórias conflituosas. No passado (Cowen, 1992; Kapil, 1988), médicos dispensavam normalmente e os farmacêuticos disputavam este campo de trabalho. Apesar de a discussão relativa à delimitação dos papéis dos dois profissionais ter avançado, até mesmo pelo envolvimento de questões éticas, ainda hoje, na Inglaterra, encontra-se a dispensação efetuada por médicos e a clínica exercida por farmacêuticos (RPSGB, 1997).

A atuação pró-ativa do farmacêutico na dispensação tem como objetivo, logicamente, influir na melhor condução possível do tratamento, face à ação de um terceiro agente: o paciente. Se ele demonstra, em muitas ocasiões, que deseja participar de seu tratamento, inadvertidamente, pode também comprometê-lo. Em relação a este aspecto, observam-se diferenças entre as populações de países em diferentes graus de desenvolvimento.

Nos países do Terceiro Mundo, onde as condições de miséria e ignorância abrigam práticas culturais que subvertem as normas de uso racional, o acesso aos fármacos é muitas vezes restrito e, quando acontece – acompanhado de mau uso por parte de pacientes (Fabricant & Hirchhorn, 1987; Quick et al., 1991) –, dispensadores e prescritores eximem-se de responsabilidades comuns frente ao vácuo gerado pela inexistência ou não cumprimento de leis que regulamentem os processos ligados ao uso de medicamentos (Gerald, 1991).

Nesse cenário, a intervenção do paciente se dá principalmente em dois sentidos. Ativamente, ao incorporar o ato de usar o medicamento a seus hábitos culturais e alimentares, contrariando o 'saber médico' ocidental e atual, e, passivamente, no caso do não cumprimento explícito, por falta absoluta de acesso.

Já nos países mais ricos, onde existe acesso a serviços de saúde e a medicamentos e onde é maior o nível de esclarecimento da população, os processos decisórios envolvem fatores mais sutis. Gardner et al. (1996), em estudo sobre

as estatísticas de dispensação por classe terapêutica, na Nova Zelândia, relacionaram duas intervenções do paciente na administração de sua enfermidade. Além da determinação do paciente em buscar o serviço médico, iniciando voluntariamente o tratamento, foi ele quem julgou a oportunidade de buscar ou não aviamento para a prescrição médica recebida. Os autores relacionam o índice de aviamento de esteróides tópicos e de antiinflamatórios não-esteroidais, os mais baixos da série apresentada, com a percepção do paciente de que estes fármacos seriam de utilidade secundária para sua enfermidade, ou que, em função de preço ou efeitos colaterais, trariam problemas. O paciente simplesmente não priorizaria seu consumo.

Em ambas as situações estaria em jogo a percepção do paciente quanto ao fator eficácia. Kleinman (apud Higginbotham & Streiner, 1991) situa a eficácia como construto cultural. O autor especula se a eficácia percebida seria tão importante no contexto da prescrição/dispensação/uso quanto a eficácia clinicamente comprovada. As populações de países pobres e ricos, informadas ou não, com ou sem acesso regular a medicamentos, estariam igualmente submetidas a esta dicotomia, atuando e intervindo nos processos terapêuticos.

Nos países do Primeiro Mundo, já se pode observar a lenta transição do farmacêutico. Ele deixa de ser o 'profissional atrás do balcão' e passa a oferecer assistência terapêutica integral aos pacientes, acompanhando-os em consulta farmacológica ou à beira do leito (Stover 1996a; 1996b). Essa mudança estaria sendo contemplada, entretanto, sem uma realização completa de sua operacionalização. Especula-se que envolva bem mais do que refinamento de tarefas e especialização. Constitui mesmo uma mudança de paradigma (Zellmer, 1996), e é preciso não subestimar sua magnitude.

Em hospitais, a 'clínica' exercida pelos farmacêuticos é dirigida aos médicos, e raramente ao paciente – 'resguardado' da ingerência do farmacêutico. O médico atendente, por causa do sistema, funciona como barreira ao contato pleno de outros profissionais da equipe com o paciente. Em cenários ambulatoriais e comunitários, onde há maior possibilidade de contato, faltam, entretanto, muitas vezes as condições que propiciariam a realização do aconselhamento, via consulta farmacêutica. Os impedimentos mais usuais seriam a falta de local adequado e de educação continuada dos profissionais, a pouca demanda por

parte de muitos pacientes, que desconhecem o tipo de contribuição que o farmacêutico poderia dar ao tratamento e o desinteresse dos dirigentes em oferecer os serviços. Estes fatores nutrem, *per se*, um círculo vicioso.

Estaria o farmacêutico habilitado a consultar e aconselhar, a exercer a atividade clínica? Alguns estudiosos entendem a farmácia clínica como uma disciplina ambígua, imprensada e mal definida, à procura de identidade e de um campo de ação (MacLeod, 1991). Uma mudança, entretanto, está acontecendo (WHO, 1990; FIF, 1993; OMS, 1993). O exercício de atividades clínicas como orientação, educação, monitorização, participação ativa, enfim, na terapêutica dos pacientes, tem interessado cada vez mais os farmacêuticos e concentrado seus esforços em muitas situações, com apoio da própria classe médica (Avorn, 1997).

Imaginar um cenário de provimento ininterrupto de atenção ao paciente e de monitorização terapêutica do mesmo envolve, necessariamente, numerosas etapas de otimização de cada serviço oferecido, em especial do serviço de dispensação. É essencial, portanto, que os serviços de dispensação, em locais de maiores ou menores recursos, sejam cada vez melhores e mais completos, e que os profissionais neles envolvidos encontrem meios de desenvolvimento e integração.

A IMPORTÂNCIA DA INFORMAÇÃO

Os farmacêuticos e todos os técnicos envolvidos na dispensação de medicamentos obrigam-se a aprimorar continuamente os conhecimentos sobre fármacos, seus efeitos e interações, uma vez que são responsáveis pela saúde do paciente. A qualidade dos serviços prestados deve ser fruto do esforço diário destes profissionais. Entre as medidas importantes para assegurar o bom desempenho do dispensador, está a consulta a informações atualizadas sobre medicamentos (Elanjian, Gora & Symes, 1993). Essa literatura está disponível na forma de livros, periódicos, bases de dados informatizadas etc. Aconselha-se que o profissional não se restrinja a uma só fonte, tampouco a bulas e/ou encartes. Bulários são formados por compilações das bulas, subsidiados pelos produtores dos medicamentos e, embora possam ser utilizados como fontes de informação, carecem de complementação de fontes independentes (Cunha et al., 1987).

Em geral, o paciente precisa de um tipo de cuidado assistencial que outros profissionais de saúde não têm conseguido prover adequadamente: deseja informação e esclarecimento sobre medicamentos e terapêutica. Tem, no entanto, dificuldade em associar o recinto 'farmácia' com o desempenho dessas atividades pelo farmacêutico. O farmacêutico poderá vir a preencher este vazio, despertando o interesse do paciente e convencendo-o indiretamente da importância da sua atividade (Levinson et al., 1997; Nau, Ried & Lipowski, 1997; Castilho, 1999).

As interações medicamentosas e os efeitos adversos dos medicamentos estão entre as informações de maior impacto que o farmacêutico pode oferecer a quem prescreve e a quem utiliza determinado medicamento.

Diante do grande número de fármacos disponíveis, da multiplicidade de formas farmacêuticas e do logarítmico número de interações possíveis, bem como os regimes de polifarmácia e a ingestão de alimentos com medicamentos, é importante consultar sempre bases de dados e a literatura atualizada. Lesar et al. (1997) estimam que cerca de 6,5% dos pacientes hospitalizados sofrem reações adversas a medicamentos – 6,2% destes eventos são fatais e 13,8%, potencialmente sérios. O custo direto e indireto da iatrogenia é alto. Nos Estados Unidos, a morbi-mortalidade associada a fármacos gera gastos superiores a 136 bilhões de dólares/ano. Para os hospitais, a parcela de custos fica em torno de 79 bilhões (Classen et al., 1997). Bates et al. (1997) sugerem intervenções para reduzir os riscos associados à terapêutica. Recomendam diretamente a prevenção das reações adversas com o investimento na qualidade dos sistemas pelos quais os medicamentos são prescritos e dispensados nas unidades de saúde.

Um importante fórum de discussão e divulgação de informações para os demais profissionais de saúde dentro dos sistemas e serviços de saúde é a chamada Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Compostas por representações dos profissionais de saúde no sistema ou serviço, as comissões têm, como membros natos, médicos, farmacêuticos e enfermeiros (Mannebach et al., 1999). Tendo como missão deliberar sobre e regulamentar todos os processos que envolvem medicamentos em sistemas e instituições, as CFT selecionam os medicamentos empregados na terapêutica, o que certamente as classi-

fica como repositório de conhecimentos sobre as antigas e novas evidências que ancoram as práticas de saúde e, portanto, como o cenário ideal para discussão e planejamento de EUM no âmbito da equipe multidisciplinar.

Considerações Finais

A recente priorização da qualidade como fator indispensável ao desenvolvimento científico e tecnológico passou a exigir a definição do papel do farmacêutico na cadeia da assistência. A reafirmação das funções profissionais primordiais e inalienáveis dos farmacêuticos e a busca de novas oportunidades de atuação têm merecido a reflexão intensa de indivíduos e associações. Uma participação mais ativa e integral desse profissional nos sistemas de saúde, em todos os processos que envolvam o medicamento e o aceite de novos desafios, passam a ser condições indispensáveis na busca da qualidade.[4]

Hepler & Strand (1990) aludem à reprofissionalização da farmácia. Segundo estes autores, esta só se completará na medida em que os farmacêuticos aceitarem seu papel na sociedade e forem capazes de garantir uma terapêutica segura e eficiente a cada indivíduo. Isto acontecerá quando o objeto da prática não for mais o medicamento, mas o ser humano.

Autores como Tognoni & Lunde (1993) também se interessam pelo tema. Entre as várias opções de envolvimento profissional reservadas aos farmacêuticos, enumeram a pesquisa, o desenvolvimento de metodologias e as intervenções no campo da farmacoepidemiologia.

Tais atividades, com amplo envolvimento clínico, encontram-se no âmbito profissional do farmacêutico, reafirmando sua identidade. Assim, podem ser o ponto de partida para estreitar as relações dentro da equipe multidisciplinar, além de produzirem informações de inestimável valor para resolução de problemas que afetam, de maneira direta, o paciente. A produção e difusão de

[4] Cf. ASHP (1992; 1993); Angaran (1991a), Crane (1992), Gitlow & Melby (1991), Knapp (1992) e Summerfield (1995).

conhecimento sobre padrões quantitativos de consumo de medicamentos, perfis de prescrição, qualidade do que se consome, automedicação, vendas, custos comparativos contribuem decisivamente para a formação de consciência crítica entre prescritores, dispensadores e consumidores.

Tognoni & Lunde (1993) resumem seu pensamento, considerando que estudos farmacoepidemiológicos, entre eles os EUM, são uma "prioridade para o crescente número de farmacêuticos que vêem, na garantia da qualidade da assistência e na abordagem epidemiológica da avaliação de fármacos, um promissor campo de investigação."

Estudos de Utilização de Medicamentos, como modalidade de pesquisa e/ou campo de envolvimento profissional, merecem, sem dúvida, o estímulo dos estabelecimentos de ensino farmacêutico, órgãos de classe, sistemas de saúde e governo. No Brasil, no âmbito da política de medicamentos, os estudos farmacoepidemiológicos, neles inclusos os EUM, são considerados uma das prioridades (Brasil, 1999c).

Na sua grande variedade reside sua força: são passíveis de execução em todos os contextos em que há consumo de medicamentos, quaisquer que sejam eles. Por meio deles, podem-se descrever: o uso dos medicamentos entre os diferentes grupos populacionais; a oferta de medicamentos; as tendências comparadas de consumo de diferentes produtos; a qualidade farmacêutica, farmacológica e também terapêutica dos fármacos mais empregados; os critérios de utilização de medicamentos e técnicos; o grau de informação do paciente sobre sua enfermidade e sobre os efeitos da medicação etc. Tais práticas são capazes de gerar intervenções passíveis de orientar ações de profissionais de saúde, da população em geral e dos órgãos responsáveis pelo bem-estar da população (Mosegui et al. 1999).

Sua função sanitária está plenamente justificada. Por meio destes estudos, pode-se verificar a utilização inadequada dos medicamentos na sociedade, além de integrar análises de eficácia com os custos de tratamentos integrantes de distintos programas de assistência. Estas pesquisas são capazes de fornecer informações relativas à prescrição médica e seu cumprimento, bem como de identificar os medicamentos mais consumidos e as enfermidades prevalentes. Podem, ainda, contribuir para o entendimento sobre a forma e o contexto de utilização dos medicamentos na sociedade.

Os estudos quantitativos, metodologicamente simples, são recomendados como base para o entendimento dos padrões mais refinados de consumo. Além da DDD, podem-se utilizar outros indicadores globais de assistência farmacêutica – como número de prescrições dispensadas e número de prescrições por pessoa –, gerando resultados confiáveis e universais.

Quanto à avaliação qualitativa, podem-se reconhecer medicamentos inadequados em si mesmos (associações não recomendadas, medicamentos de baixo valor terapêutico), identificar a utilização insuficiente ou excessiva de um tratamento, comparar tratamentos alternativos e identificar a utilização inadequada de um esquema terapêutico (dose, cumprimento da prescrição).

Com os EUM, pode-se obter mais e melhores informações sobre o papel desempenhado pelos medicamentos na sociedade. Forma-se, assim, uma "base médico-social e econômica para as atividades de regulamentação e outras decisões no campo da política de medicamentos" (Barros, 1995:47).

Referências Bibliográficas

AGUILAR, N. G. & BITTNER, R. D. *Guía para el desarollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: seleccíon y formulario de medicamentos*. OPAS/OMS, 1997.

ALMEIDA, L. M.; COUTINHO, E. S. F. & PEPE, V. L. E. Consumo de psicofármacos em uma região administrativa do Rio de Janeiro: a Ilha do Governador. *Cadernos de Saúde Pública*, 10(1):5-16, 1994.

ALMEIDA-FILHO, N. & ROUQUAYROL, M. Z. Metodologia da pesquisa epidemiológica. In: ALMEIDA-FILHO, N. & ROUQUAYROL, M. Z. *Introdução à Epidemiologia Moderna*. 2.ed. Belo Horizonte: Abrasco, 1992.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). Preliminary report of the ASHP quality assurance indicators development group. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 48:1941-1947, 1991.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). ASHP statement on the pharmacists responsability for distribution and control of drug products. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49:2009-2010, 1992.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). ASHP statement on the pharmacist's role with respect to drug delivery systems and administration devices. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 50:1724-1725, 1993.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP). ASHP guidelines on medication-use evaluation. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 53:1953-1955, 1996.

ANGARAN, D. M. Selecting, developing, and evaluating indicators. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 48:1931-1937, 1991a.

ANGARAN, D. M. Quality assurance to quality improvement: measuring and monitoring pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 48:1901-1907, 1991b.

ARANCIBIA, A La crisis de identidad professional del farmacéutico en América Latina. *Pharmaklinik*, 4(3):11-25, 1990.

ARRAIS, P. S. D. et al. Perfil da automedicação no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 31(1):71-77, 1997.

AVORN, J. Putting adverse drug events into perspective (editorial). *Journal of the American Medical Association*, 227(4):341-342, 1997.

BAKSAAS, I. & LUNDE, P. K. M. National drug policies: the need for drug utilization studies. *Trends Pharmacological Sciences*, 7:331-334, 1986.

BARROS, J. A. C. *Propaganda de Medicamentos: atentado à saúde?* São Paulo: Hucitec/ Sobravime, 1995.

BATES, D. W. et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association*, 277(4):307-311, 1997.

BEARY, J. F. The drug development and approval process. *Aids Reference Guide*, 1302:14, 1996.

BERGMAN, U.; NORLIN, A. & WIHOLM, B-E. Inedequacies in hospital drug handling. *Acta Medica Scandinavica*, 205:79-85, 1979.

BERGMAN, U. & SJÖQVIST, F. Measurement of drug utilization in Sweden: methodological and clinical implications. *Acta Medica Scandinavica*, (supl.):683:15-22, 1984.

BERGMAN, U. et al. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day: a methodological study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 17:183-187, 1980.

BÉRIA, J. U. et al. Physicians' prescribing behaviour for diarrhoea in children: na ethnoepidemiological study in southern Brazil. *Social Science and Medicine*, 47(3):341-346, 1998.

BÉRIA, J. U. et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 27(2): 95-104, 1993.

BERMUDEZ, J. A. Z. *Remédios: saúde ou indústria? A produção de medicamentos no Brasil*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1992.

BERMUDEZ, J. A. Z. Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 10 (3):368-78, 1994.

BERMUDEZ, J. A. Z. *Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade*. São Paulo: Hucitec/ Sobravime, 1995.

BONAL, J. Farmacia clínica: un instrumento sanitario de control de calidad. *Medicina del Posgraduado*, 1(5):298-302, 1979.

BRASIL. Lei nº 5.991, 17 dez. 1973. *Diário Oficial da União*, 1973.

BRASIL. Lei nº 6.360, 23 set.1976. *Diário Oficial da União*, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Geral: Grupo de Trabalho Unidade de Sistemas de Desenvolvimento de Serviços de Saúde. Terminologia básica em Saúde. 2.ed. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1985. (Série B: Textos Básicos de Saúde nº 8).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 40, 13 jan. 1998. *Diário Oficial da União*, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.916, 30 out. 1998. *Diário Oficial da União*, 1998.

BRASIL Lei nº 9.782, 26 jan.1999. *Diário Oficial da União*, 1999a.

BRASIL. Lei nº 9.787, 10 fev. 1999. *Diário Oficial da União*, 1999b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 507, 23 abr. 1999. *Diário Oficial da União*, 1999c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: 1999d.

CAMARGO, E. A.; ZANINI, A. C. & CIOLA-SANCHES, L. Avaliação qualitativa no uso de medicamentos. *Semina*, 12(2):79-83, 1991.

CAPELLÀ, D. Descriptive tools and analysis. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) Drug Utilization Studies. Methods and Uses. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

CAPELLÀ, D. & LAPORTE, J-R: Métodos empregados em estudos de utilização de medicamentos. In: LAPORTE, J-R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento*: princípios gerais. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

CAPER, P. Population based measures of the quality of medical care In: COUCH, J. Health Care Quality Management for the 21st Century. Chicago: American College of Physician Executives, 1991.

CAPRA, F. O modelo biomédico. In: CAPRA, F. *O Ponto de Mutação: a ciência, a sociedade e a cultura emergente*. São Paulo: Cultrix, 1982.

CASALINO, L. P. The unintended consequences of measuring quality on the quality of medical care. *The New England Journal of Medicine*,341(15):1147-1150, 1999.

CASTILHO, S. R. *Simed: Sistema de Informação sobre Medicamentos*, 1992. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Coppe/UFRJ.

CASTILHO, S. R. *Ambiente para Formação de Recursos Humanos em Atenção Farmacêutica – STAFF*, 1999. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Coppe/UFRJ.

CASTILHO, S. R. & INFANTOSI, A. F. C. Modelling a software for pharmaceutical assistance training. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 35 (supp. II):1266, 1997.

CASTRO, L. L. C. & SIMÕES, M. J. Análise descritiva de estudos sobre o impacto dos medicamentos em população no Brasil no período de 1989-1994. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE FARMACÊUTICOS, 1, 1995, São Paulo. *Anais*... São Paulo, 1995. p.53.

CLARKE, K. W.; GRAY, D. & HAMPTON, J. R.): Defined daily doses: insensitive in determining disease prevalence. *The Pharmaceutical Journal*, 252:334-335, 1994.

CLASSEN, D. C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association*, 277(4):301-306, 1997.

CORRÊA-NUNES, A. M. O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). *Cadernos de Saúde Pública*, 14 (4):725-733, out-dez. 1998.

COWEN, D. L. Changing relationship between pharmacists and physicians. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49:2715-2721, 1992.

CRANE, V. S. Pharmacists as managers of risk, quality and cost (letter). *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49: 1668, 1992.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO RIO DE JANEIRO. *Folha do Farmacêutico*, VII(29): 5-8. 1998.

CUNHA, B. C. A. et al. Desinformação farmacêutica. *Ciência e Cultura*, 39(4):367-370, 1987.

DONABEDIAN, A. *La Calidad de la Atención Médica: definiciones – métodos de evaluación*. México: La Prensa Médica Mexicana, 1984.

DONABEDIAN, A. Criteria and standards for quality assessment and monitoring. *QRB*, 12:99-108, 1986.

DONABEDIAN, A. Quality assessment and assurance: unity of purpose, diversity of means. *Inquiry*, 25:173-192, 1988.

DRANOVE, D. Measuring costs. In: SLOAN, F. A. (Ed.). *Valuing Health Care: costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies.* Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

DRUMMOND, M. F. Basic types of economic evaluation. In: DRUMMOND, M. F. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press, 1997.

DUKES, M. N. G. Introduction. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies. Methods and Uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

ELANJIAN, S.; GORA, M. L. & SYMES, L. R. Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 50:2546-2549, 1993.

ENGEL, A. & SIDERIUS, P. The consumption of drugs. Report on a study, 1966-1967. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1968 (document EURO 3101).

ERWIN, W.G. The definition of drug utilization review: statement of issues. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50(5):596-599, 1991.

FABRICANT, S. J. & HIRCHHORN, N. Deranged distribution, perverse prescription, unprotected use: the irrationality of pharmaceuticals in the developing world. *Health Policy and Planning*, 2(3):204-213, 1987.

FEDERACIÓN INTERNACIONAL FARMACÉUTICA (FIF). La Declaración de Tokio: buenas practicas de farmacia – normas de calidad de servicios farmacéuticos. Washington D. C.: Organización Panamericana de la Salud, 1993.

FLYNN, E. A. et al. Impact of interruptions and distractions on dispensing errors in na ambulatory care pharmacy. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 56:1319-1325, 1999.

GARCIA ALONSO, F. al. Health authorities and drug utilization studies. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

GARDNER, T. L. et al. Differences between prescribed and dispensed medications. *New Zealand Medical Journal*, 109(1017):69-72, 1996.

GERALD, M. C. National drug policy and rational drug use: a model curriculum for developing countries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(supl. II):95S-99S, 1991.

GITLOW, H. S. & MELBY, M. J. Framework for continuous quality improvement in the provision of pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 48:1917-1925, 1991.

GRAHAME-SMITH, D. G. & ARONSON, J. K. Clinical trials. In: GRAHAME-SMITH, D. G. & ARONSON, J. K. *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2.ed. Oxford: Oxford University Press, 1992.

HAAIJER-RUSKAMP, F. M. & HEMMINKI, E. The social aspects of drug use. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: Methods and Uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe. (European Series nº 45).

HASEGAWA, G. R. Responsibility for medication errors (editorial). *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 56:215, 1999.

HEKSTER, Y. A. et al. The defined daily dose per 100 bed-days as a unit of comparison and a parameter for studying antimicrobial drug use in a university hospital. *Journal of Clinical Hospital Pharmacy*, 7:251-260, 1982.

HEPLER, C. D & STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47:533-543, 1990.

HIGGINBOTHAM, N & STREINER, D. L. The social science contribution to pharmacoepidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(suppl. II):73S-82S, 1991.

ISACSON D, et al. Factors associated with high-quantity prescriptions of benzodiazepines in Sweden. *Social Science and Medicine*, 36(3):343-351, 1993.

JOHNSON K. B. et al. Discharging patients with prescriptions instead of medications: sequelae in a teaching hospital. *Pediatrics*, 97(4):481-485, 1996.

JOLICOEUR, L. M.; JONES-GRIZZLE, A. J. & BOYER, J.G. Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49:1741-1747, 1992.

KAPIL, I. Doctors dispensing medications: contemporary India and 19th century England. *Social Science and Medicine*, 26:691-698, 1988.

KESSNER, D. M.; KALKS, C. E. & SINGER, J. Assessing health care quality: the case for tracers. *The New England Journal of Medicine*, 288(4):189-193, 1973.

KIMBEL, K. H. Drug utilization and the health professions. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

KNAPP, D. A. Pharmacy practice in 2040. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49:2457-2461, 1992.

LAFFEL, G. & BLUMENTHAL, D. The case for using industrial quality management science in health care organizations. *Journal of the American Medical Association*, 262(20):2869-2873, 1989.

LAPORTE, J.-R. & ARNAU, J. M. A detecção de reações adversas por vigilância intensiva de pacientes hospitalizados. In: LAPORTE, J-R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

LAPORTE, J.-R.; BAKSAAS, I. & LUNDE, P. K. M. General background. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

LAPORTE, J.-R.; PORTA, M. & CAPELLÀ, D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 16:301-304, 1983.

LAPORTE, J.-R.; TOGNONI, G. Prefácio da edição brasileira. In: LAPORTE, J.-R. & TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

LEE, D.; BALASUBRAMANIAM, K. & ALI, H. M. Drug utilization studies: their transferability between industrialized and developing countries. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

LEE, D. & BERGMAN, U. Studies of drug utilization. In: STROM, B. L. (Ed.) *Pharmacoepidemiology*. Nova York: Churchill Livingstone, 1989.

LEE, R. I. & JONES, L. W. El concepto de buena atención médica. *Salud Pública en México*, 32:245247, 1990.

LEEDY, P. D. Tools of research. In: LEEDY, P. D. *Practical Research Planning and Design*. 5.ed. Nova York: Macmillan, 1993.

LEFÈVRE, F. Medicamentos, mito, ciência e falsificação. *Boletim Sobravime*, (30):16-17, 1998.

LESAR, T. S.; BRICELAND, L. & STEIN, D. S. Factors related to errors in medication prescribing. *Journal of the American Medical Association*, 277(4):312-317, 1997.

LEVINSON, W. et al. Physician-patient communication. *Journal of the American Medical Association*, 277(4):553-559, 1997.

LEXCHIN, J. Uma fraude planejada: a publicidade farmacêutica no Terceiro Mundo. In: BONFIN, J. R. A. & MERCUCCI, V. L. *A Construção da Política de Medicamentos*. São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1997.

LIAROPOULOS, L. L. Cost savings through technological change in the administration of antibiotics. *International Journal of Technology Assessment and Health Care*, 9(4):580-587, 1993.

LIMA, M. S. et al. Use of amphetamine-like appetite suppressants: cross-sectional survey in southern Brazil. *Substance Use and Misuse*, 33(8):1711-1719, 1998.

LIPTON, H. L. & BIRD, J. A. Drug utilization review: state of the art from an academic perspective. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50(5):616-619, 1991.

LOZANO-ORTIZ, R. et al. Estudio de utilización de medicamentos: análisis del gasto y consumo de medicamentos mediante la classificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks. *Revista de la OFIL*, 1(4):245-249, 1991.

LUIZA, V. L. *Perfil de Prescrição e Uso de Medicamentos no Hospital Evandro Chagas*, 1994. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia/UFRJ.

LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. & NUNES, J. M. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade-custo. *Cadernos de Saúde Pública*, 15(4): 769-776. 1999.

LUNDE, P. K. M. Seleção e uso de medicamentos a nível internacional, nacional e local. In: LAPORTE, J.-R. & TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

LUNDE, P. K. M. et al. The methodology of drug utilization studies. In: BERGMAN, U. et al (Eds.) *Studies in Drug Utilization: methods and applications*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1979. (European Series nº 8).

MACLEOD, S. M. Clinical pharmacology and optimal therapeutics in developing countries: aspirations and hopes of the pediatric clinical pharmacology subcommittee. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(suppl. II):89S-93S, 1991.

MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH (MSH). *Managing Drug Supply: the selection, procurement distribution, and use of pharmaceuticals*. 2.ed. Estados Unidos: Kumarian Press, 1997.

MANNEBACH, M. A. et al. Activities, functions, and structure of pharmacy and therapeutics committees in large teaching hospitals. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 56:622-628, 1999.

MATHESON, I. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants and children. In: YAFFE, S. J. & ARANDA, J V. *Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice*. 2.ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 1991a.

MATHESON, I. *Epidemiological and Pharmacokinetic Studies on Drugs and Breast-Feeding*. Oslo: University of Oslo, 1991b.

MOLINA, M. C. *Assistência Farmacêutica Hospitalar no Município de Campinas*, 1993. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia/UFRJ.

MONTEIRO, C.A., IUNES, R.F., TORRES, A.M. A evolução do país e de suas doenças. *Informativo Epidemiológico SUS*. Ano V(2): p. 7-14, 1996.

MONTANARO, N., MAGRINI, N., VACCHERI, A., et al. Drug utilization in general practice: prescribing habits of national formulary drugs by GPS of Emilia-Romagna (Italy). *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42: 401-408, 1992.

MOSEGUI, G. B. G et al. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Revista de Saúde Pública*, 33(5): 444-457.1999.

NADZAM, D. M. Development of medication-use indicators by the Joint Commission on Acreditation of Healthcare Organizations. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 48:1925-1930, 1991.

NAU, D. P. RIED, D. & LIPOWSKI, E. What makes patients think that their pharmacists'services are of value? *Journal of the American Pharmaceutical Association*, NS37(1):91-98. 1997.

NEWTON, G. D., PRAY, W. S. & POPOVICH, N. G. New OTC drugs and devices: a selected review. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, NS36(2):108-112, 1996.

NORDISKA LÄKEMEDELSNÄMNDEN. Nordic statistics on medicines: 1987-1989. Publicação NLN nº 30. Uppsala, 1990.

NORDISKA LÄKEMEDELSNÄMNDEN. Nordic statistics on medicines: 1990-1992. Publicação NLN nº34. Uppsala, 1993.

OAKLEY, R. S. & BADHAM, D. D. Review of quality assurance in hospital pharmacy. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 40:53-63, 1983.

ÖREBERG, M. et al. Large intercommunity difference in cardiovascular drug consumption: relation to mortality, risk factors and socioeconomic differences. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43:449-454, 1992.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe da reunião em Tóquio. Organización Panamericana de la Salud: Washington D. C., 1993.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *Estudo de Utilização de Medicamentos em Unidade Neonatal*, 1996. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia/UFRJ.

PEPE, V. L. E. *Estudo sobre a Prescrição de Medicamentos em uma Unidade de Atenção Primária*, 1994. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: IMS/Uerj.

PINHEIRO, E. A. Indústria farmacêutica transnacional e o mercado brasileiro. In: BONFIN, J. R. A. & BERMUDEZ, J. A. Z. (Orgs.) *Medicamentos e a Reforma do Setor Saúde*. São Paulo: Hucitec/Sobravime, 1999.

POLLARD MR 1993 Pharmaceutical innovation in the United States. Factors affecting future performance. *Int J of Technol Assess Health Care*, 9(2):167-173.

QUICK, J. D. & LAING, R. O. & ROSS-DEGNAN, D. G. Intervention research to promote clinically effective and economically efficient use of pharmaceuticals: the international network for rational use of drugs. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44 (supl. II):57S-65S, 1991.

RAMALINGASWAMI, V. Health research: a key to equity in health development. *Social Science and Medicine*, 36(2):103-108, 1993.

RAMOS, R. G. Introdución a la metodología de los estudios de utilización de medicamentos. Farmacoepidemiología: ensayos clínicos, farmacovigilancia, estudios de utilización de medicamentos. Colección de Terapéutica y Medicamentos. Espanha: Xunta de Galicia, 1993. (Mimeo).

ROARK, M. Slowing rate of cost increases in the pharmacy. *Hospitals*, 67(2):56, 1993.

ROSSINI, A. &, CASTRO, L. L. C. O papel do médico no uso racional de medicamentos: o caso da automedicação em Campo Grande, MS. *Saúde Farmacológica*, 18-19. 1999.

ROZENFELD, S. O uso de medicamentos no Brasil. In: LAPORTE, J-R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

ROZENFELD, S. *Reações Adversas aos Medicamentos em Idosos: as quedas em mulheres como iatrogenia farmacoterapêutica*, 1997. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: IMS/Uerj.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, 14 (2):237-250, 1998.

ROZENFELD, S. & PEPE, V. L. E. (Orgs.). *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992/93.

RUIZ, I. Estudios de utilización de medicamentos. In: ARANCÍBIA, A.et al. *Fundamentos de Farmacia Clínica*. Santiago: Piade-Universidade de Chile, 1993.

RYAN, K. D. Driving fear out of the medication-use process so that improvement can occur. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 56:1765-1769, 1999.

SCHNEIDER, P. J. Creating an environment for improving the medication-use process. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 56:1769-1772, 1999.

SEMINÁRIO DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA. Resumo de Trabalhos Científicos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 1995. p.7. (Mimeo).

SERRADELL, J.; BJORNSON, D. C. & HARTZEMA, A. G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 21:994-1001, 1987.

SHAPIRO, S. The epidemiological evaluation of drugs. *Acta Medica Scandinavica*, 683(supl.):23-27, 1984.

SOUZA, G. B. et al. Consumo de drogas anti-hipertensivas em hospital universitário. In: Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar, I. *Anais*... Rio de Janeiro, 1990a.

SOUZA, G. B. et al. Consumo de antimicrobianos em hospital universitário. In: Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar, I. *Anais*... Rio de Janeiro, 1990b.

SOUZA, G. B. et al. Interações medicamentosas na cardiologia. In: Congresso Mundial de Farmacêuticos de Expressão Portugesa, II, Brasília, DF. *Anais*... Brasília, 1994.

STOVER, K. A. 'Concept Pharmacy': bringing pharmaceutical care to life. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, NS36(2):141-143, 1996a.

STOVER, K. A. Moving pharmacists toward providing pharmaceutical care. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, NS36(2):137-140, 1996b.

STRAND, L. M. et al. Drug-related problems: their structure and function. *Annals of Pharmacotherapy*, 24:1093-1097, 1990.

SUMMERFIELD, M. R. Dangers of compromising drug distribution (commentary). *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 52:752-753, 1995.

THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN (RPSGB). Dispensing doctors' higher costs confirmed. *The Pharmaceutical Journal*, 258: (jan 18):88, 1997.

TOGNONI G. & LAPORTE, J-R. Estudo de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J-R.; TOGNONI, G. & ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989.

TOGNONI G. & LAPORTE, J-R. From clinical trials to drug utilization studies. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies. Methods and Uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

TOGNONI, G. & LUNDE, P. K. M. Therapeutic formularies, essential drugs, drug utilization studies. In: DUKES, M. N. G. (Ed.) *Drug Utilization Studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European Series nº 45).

TOLEDO, M. I. et al. Estudo do consumo de antibacterianos no núcleo do Hospital Universitário da UFMS, utilizando o método das DDD/100 leito-dias. *Saúde Farmacológica*, 19 jul. 1999.

TOMSON G, DIWAN V, ANGUNAWELA I. Paediatric prescribing in out-patient care. An example from Sri Lanka. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 39: 469-473, 1990.

VAN DER GEEST, S. & HARDON, A. Drugs use methodological suggestions for field research in developing countries. *Health Policy and Planning*, 3(2):152-158, 1988.

VIDOTTI, C. C. F. et al. Centros de informação sobre medicamentos e a sociedade. Relatório preliminar do III Encontro de Centros de Informação sobre Medicamentos do Brasil, 1999. (Mimeo).

VUORI, H. A qualidade da saúde. *Saúde em Debate*, 17-25, fev. 1991.

WERTHEIMER, A. I. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. *Hospital Pharmacy*, 21:233-241, 1986.

WIEDERPASS, E. et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 32(4):335-344, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION OF ESSENTIAL DRUGS. The selection of essential drugs: first report of the WHO Expert Committee. Genebra: WHO, 1977. (Technical Report Series nº 615).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The rational use of drugs. report of the conference of experts. Nairóbi, 25-29 nov. 1985. Genebra, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group. Nova Déli, 13-16 dez. 1988. Genebra: WHO, 1990.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Guidelines for DDD. 2.ed. Oslo: WHO-Oslo, 1993a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Guidelines for ATC classification. 4.ed. Oslo: WHO-Oslo, 1993b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index- alphabetically sorted according to nonproprietary drug name. Oslo: WHO-Oslo, 1994a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index- including defined daily doses (DDDs) for plain substances. Oslo: WHO-Oslo, 1994b.

ZÁGARI, M. Uso de psicotrópicos entre brasileiros é alto. *O Globo*, Rio de Janeiro, 25 jul. 1995. Ciência e Vida, p.20.

ZELLMER, W. A. Searching for the soul of pharmacy. *American Journal of Health-Systems Pharmacy*, 53: 1911-1916. 1996.